FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

N° 862

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

PAR

Ivan LAPREVOTTE

né le 19 Juillet 1942 à Sidi-Bel-Abbès (Algérie)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DEVENIR A LONG TERME DES INSUFFISANCES MEDULLAIRES QUANTITATIVES IDIOPATHIQUES INITIALEMENT AMELIOREES PAR L'ANDROGENOTHERAPIE

Président : M. Bernard DREYFUS, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

PAR

Ivan LAPREVOTTE

né le 19 Juillet 1942 à Sidi-Bel-Abbès (Algérie)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DEVENIR A LONG TERME DES INSUFFISANCES MEDULLAIRES QUANTITATIVES IDIOPATHIQUES INITIALEMENT AMELIOREES PAR L'ANDROGENOTHERAPIE

Président : M. Bernard DREYFUS, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

A mon frère, à ma belle-soeur,

A ma famille,

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551520_0030

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS,
qui m'a fait bénéficier de son enseignement,
qui m'a donné ce sujet, m'a aidé de ses conseils et m'a permis d'utiliser les dossiers de son Service.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD,
qui m'a également fait profiter de sa grande expérience en hématologie. Je le remercie d'avoir bien voulu accepter que ce travail soit complété avec de nombreux dossiers de son Service.

A Monsieur le Professeur Agrégé Yves MAJEAN,

qui m'a guidé dans l'étude du devenir à long terme des insuffisances médullaires sous androgènes.

A tous trois, je témoigne de ma profonde reconnaissance et de mon fidèle attachement.

A la mémoire de Monsieur le Docteur LAYANI.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat de Paris :

- Monsieur le Professeur Ag. NATALI
- Monsieur le Professeur G. RICHET
- Monsieur le Professeur A. SICARD
- Monsieur le Professeur R. WOLFROMM

Internat de Paris :

- Monsieur le Professeur H. BOUR
- Monsieur le Professeur E. HOUSSET
- Monsieur le Professeur C. LAROCHE
- Monsieur le Professeur A. LEMAIRE
- Monsieur le Professeur G. MATHE

En remerciement de l'accueil qu'ils ont su me réserver dans leur service et de l'enseignement qu'ils m'ont dispensé . Qu'ils trouvent ici l'assurance de mon fidèle et respectueux souvenir.

INTRODUCTION

Le traitement androgénique a modifié considérablement l'aspect évolutif des insuffisances médullaires idiopathiques. L'évolution spontanée de cette affection est marquée par un pronostic sombre. L'androgénothérapie, qu'il s'agisse de l'utilisation de l'hormone mâle, ou de l'utilisation des dérivés androgéniques de synthèse a permis d'obtenir dans un pourcentage important de cas une rémission. Ce pourcentage est plus important quand on élimine les aplasies aiguës dont l'avenir reste catastrophique et dont l'évolution rapidement fatale empêche bien souvent d'attendre l'effet favorable éventuel d'un traitement dont l'action ne se fait sentir qu'au bout de plusieurs mois.

L'action des androgènes dans les premiers mois est maintenant bien connue et une étude dans ce domaine ne ferait que confirmer les conclusions des nombreuses publications faites sur ce sujet. Il en est différemment de l'action à long terme, abstraction faite des effets secondaires, bien connus. Plusieurs questions se posent alors : quand une rémission a été obtenue, l'arrêt de la thérapeutique peut-il être suivi du maintien de cet état de rémission ? Si cet état de rémission se maintient, peut-on considérer le malade comme guéri, ou persiste-t-il des stigmates biologiques qui laisseraient penser qu'un état pathologique sous-jacent se prolonge qui pourrait rendre compte d'une aggravation ultérieure ou du passage à un autre tableau clinique ?

[illegible]

Si au contraire le malade rechute à l'arrêt du traitement, il faudrait essayer de préciser le délai de cette rechute, son type par rapport au tableau initial de la maladie et sa sensibilité à la reprise du traitement. Chez certains malades peut se préciser la notion d'un traitement d'entretien et d'une dose minima nécessaire au maintien d'une rémission.

C'est à cette série de questions que tentera de contribuer à répondre l'étude de 35 malades traités dans le service de Monsieur le Professeur Jean BERNARD pour 29 d'entre eux et dans le Service de Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS pour les 6 autres, ces derniers ayant par ailleurs fait l'objet d'études enzymatiques et immuno-hématologiques systématiques du type de celles déjà faites dans ce même service pour les anémies réfractaires à myéloblastose partielle. Tous ces malades se sont caractérisés sur le plan clinique par une pancytopénie, plus précisément par une diminution du nombre des éléments circulants de la lignée rouge avec diminution du nombre des éléments circulants d'une ou des deux lignées granuleuse et plaquettaire. Nous n'avons retenu que les pancytopénies par insuffisance médullaire quantitative, les meilleurs arguments à ce point de vue étant apportés par les données de la biopsie médullaire de la réticulocytose sanguine et des études isotopiques (25). Nous excluons donc les insuffisances médullaires qualitatives du type anémies réfractaires sidéroblastiques ou avec myéloblastose partielle (12). Par contre, l'existence d'une insuffisance médullaire quantitative n'exclut pas une atteinte qualitative du globule rouge avec un certain degré d'hémolyse (20).

Nous n'avons pris que des malades chez lesquels la recherche étiologique a été négative. En particulier, aucune cause toxique n'a pu être mise en évidence chez eux, au moins avec un degré de probabilité suffisant. Nous avons inclu des cas de maladie de Fanconi . Ces 35 malades se caractérisent au point de vue évolutif et thérapeutique par une sensibilité au moins partielle à l'androgénothérapie avec amélioration au moins de la lignée rouge (nous n'avons pas vu de malade ayant eu une amélioration d'une autre lignée sans la lignée rouge). Le recul évolutif a été dans tous les cas d'au moins 6 mois.

Le plan de ce travail va donc se présenter comme suit : après un bref aperçu sur l'évolution spontanée de la maladie et sur les progrès apportés par l'androgénothérapie, aperçu s'appuyant sur les données des publications antérieures, sera fait un exposé rapide de chacun des 35 cas permettant de se faire une idée de leur évolution sous traitement et des modalités de ce traitement. Une fois terminée cette analyse, nous pourrons tirer une première conclusion d'ensemble sur l'efficacité du traitement d'attaque et ses modalités, sur la fréquence des rechutes , leur type et leur sensibilité à la reprise du traitement. Nous étudierons la possibilité d'une aggravation sous traitement d'entretien, d'un passage à une autre entité hématologique.

La deuxième partie nous donnera les résultats de l'étude enzymologique de 6 cas d'insuffisance médullaire idiopathique grandement améliorés par les androgènes. Nous verrons que peuvent persister, même après l'arrêt du traitement,des anomalies des enzymes érythrocytaires auxquelles peuvent se joindre des anomalies des antigènes érythrocytaires, voire d'autres anomalies biologiques.

L'ensemble de ces anomalies biologiques nous permettra de reposer le problème de la guérison des aplasiques. Dans un cas nous verrons que se pose le problème du passage possible à une autre entité hématologique. Nous pourrons compléter cette étude par un survol de la littérature concernant d'autres données biochimiques dégagées de l'étude des aplasies idiopathiques et également des données concernant des aplasies non idiopathiques, comme celles des bombardés atomiques.

ETUDE RAPIDE DE L'EVOLUTION SPONTANEE DES PANCYTOPENIES IDIOPATHIQUES PAR INSUFFISANCE MEDULLAIRE ET ETUDE DE L'ACTION DES ANDROGENES A COURT TERME

Cette évolution spontanée des pancytopénies idiopathiques a été étudiée en particulier dans un article de Y. NAJEAN, J.BERNARD et collaborateurs portant sur 116 observations (25). De cette étude il ressort que sur 116 malades porteurs d'une insuffisance médullaire quantitative idiopathique, 42 porteurs d'une forme aigüe sont décédés en moins de 6 mois, 19 porteurs d'une forme subaigüe n'ont vécu qu'entre 6 mois et un an. Les 55 derniers porteurs d'une forme chronique ont vécu plus d'un an , 12 encore vivants après 5 ans, et 22 encore vivants entre 18 mois et 5 ans. L'ensemble faisait une survie temporaire de 29%. En fait, la notion d'une possibilité de décès après 5 ans rendait ce chiffre d'un caractère très provisoire. Dans cet article on posait déjà le problème de la guérison ou de la stabilisation de certaines formes. On notait que des critères différents de classement, le fait que certaines formes étaient retenues ou non, le fait qu'on excluait ou non les cas secondaires, faisait qu'il était difficile d'utiliser les données de la littérature pour fixer un pourcentage de guérison et que celui-ci pouvait varier de 7% à 25%, voire 43% suivant les auteurs. Les données de la littérature confirmaient la notion de la possibilité de décès très retardés et dans l'ensemble le pronostic des aplasies médullaires idiopathiques apparaissait sombre, une des causes principales de décès étant constituée par les complications hémorragiques liées à la thrombopénie.

C'est dire tout l'intérêt d'un traitement visant à remonter le chiffre des éléments circulants, la prednisone et la splénectomie n'ayant, semble-t-il, qu'une action sur un facteur hémolytique surajouté éventuel (20, 25).

Il n'est plus à démontrer actuellement que les androgènes ont transformé l'évolution des insuffisances médullaires idiopathiques.

L'action de ces drogues a été mise en évidence sur les lignées sanguines, surtout la lignée rouge dans bien d'autres affections, qu'il s'agisse de cancers métastasés ou d'états de dénutrition (24), ou qu'il s'agisse d'affections hématologiques variées (15). C'est en particulier les effets sur la lignée rouge dans le traitement androgénique des cancers du sein, qui a conduit à essayer les androgènes dans les pancytopénies par insuffisance médullaire (40).

Les avis furent d'abord partagés sur l'efficacité de ce traitement (39). Avec un peu plus de recul, il est apparu, qu'à condition de donner des doses suffisantes de 1 à 2 mg/kg et à condition de donner un traitement d'au moins 3 mois, voire 6 mois, l'efficacité du traitement est incontestable, de l'ordre de 50% voire de 70% des cas si on élimine les aplasies aigües conduisant rapidement au décès, avant que l'on ait pu juger de l'efficacité des androgènes . L'efficacité de la Testostérone et des ambolisants de synthèse, moins virilisants semble équivalente (40), (11), (9), (26), (47), (38).

L'amélioration sous traitement est marquée d'abord par un arrêt des transfusions, avec une montée plus ou moins importante des réticulocytes après 15 jours à 6 mois avec une médiane de 2 mois (38).

L'effet sur les plaquettes et les neutrophiles est moins marqué et plus lent, et il ne se fait jamais sentir indépendamment d'un effet sur les globules rouges (38). Mais malgré l'absence parfois de remontée du chiffre des plaquettes d'une façon nette, on peut assister à la disparition des manifestations hémorragiques.

ETUDE DE L'EVOLUTION A LONG TERME SOUS ANDROGENOTHERAPIE DE 35 CAS D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE.

Si l'action des androgènes dans les premiers mois ne pose plus guère de problèmes, la discussion est encore possible en ce qui concerne leur action à long terme et le devenir du malade après une rémission et un arrêt du traitement.

La possibilité du maintien d'une rémission après arrêt de l'androgénothérapie est signalée par plusieurs auteurs (38), (40). Des auteurs comme MM. L.SANCHEZ-MEDAL, A. GOMEZ-LEAL et collaborateurs (38) sont particulièrement optimistes, car ils signalent que les rémissions induites par les androgènes dans les anémies aplastiques acquises peuvent être permanentes. Ils affirment que dans 2/3 de leurs cas mis en rémission, ils ont constaté, après l'arrêt du traitement, la persistance de l'amélioration des lignées sanguines et même parfois, une amélioration supplémentaire. Une rechute après une première phase de traitement ne signifie

même pas qu'un traitement d'entretien sera ultérieurement nécessaire. Il faut dire d'emblée que leur travail ne s'intéresse pas qu'à des aplasies idiopathiques, mais également à des aplasies toxiques. A cela ces auteurs répondent que le pourcentage de "guérisons" serait le même dans les aplasies toxiques que dans les aplasies idiopathiques.

D'autres auteurs sont moins optimistes. Ainsi Y. NAJEAN, G. SCHAISON, C. DRESCH et Nicole ARDAILLOU, dans la Nouvelle Revue Française d'Hématologie (27), constatent que l'arrêt de l'androgénothérapie est suivi d'une rechute systématique dans presque tous les cas. C'est dans le cadre de cette discussion sur l'avenir à long terme des malades aplasiques idiopathiques que s'intègre notre étude de 35 malades traités dans les services de Monsieur le Professeur Jean BERNARD et de Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS. Ces malades, nous l'avons déjà dit, sont caractérisés par une pancytopénie idiopathique par insuffisance médullaire essentiellement quantitative. Nous avons inclu dans l'ensemble, un certain nombre de maladies de Fanconi. Tous ont eu une amélioration au moins partielle sous androgénothérapie. Le recul évolutif est d'au moins 6 mois pour tous. Une partie de ces malades a déjà été étudiée dans l'article de Y. NAJEAN, G. SCHAISON, C. DRESCH et N. ARDAILLOU (27) dans la Nouvelle Revue Française d'Hématologie. Le recul est maintenant encore plus grand. Certains malades ont reçu une corticothérapie, dont nous ne faisons pas mention ainsi que d'autres traitements dont l'efficacité a été nulle ou qui n'ont eu qu'un rôle d'appoint.

A vrai dire, l'évolution de chacun de ces patients a posé des problèmes particuliers, et nous allons dans un premier temps faire un résumé rapide de chacune de ces 35 observations.

Observation n° 1 - PRO ... Evelyne, 5 ans, sexe féminin. Pancytopénie grave découverte en 1965. La biopsie médullaire montre une moelle déserte avec infiltration hémorragique. La malade est mise à la Méthyl testostérone en glossettes à raison d'un mg/kg pendant 6 mois (du 4.8.65 au 28.2.66). On voit l'hémoglobine passer de 7 g à 18 g et les globules blancs passer de 5.600 avec 31% de polynucléaires neutrophiles à 5.600 avec 54% de polynucléaires neutrophiles. Les transfusions passent de 12 à 15 avant le traitement à 2 pendant le traitement. Les plaquettes restent à peu près aux mêmes chiffres (35.000 au lieu de 20.000). La rechute va se produire 10 mois après l'arrêt du traitement . Elle atteint aussi bien les rouges que les polynucléaires. Un nouveau traitement par 0,2 mg/kg de Stanozolol va obtenir en 9 mois une rémission uniquement sur les rouges. La baisse progressive des doses montrera qu'une dose de 2 mg par semaine de Stanozolol sera suffisante pour maintenir le chiffre des rouges. Par contre, un deuxième arrêt des androgènes conduira à une chute de l'hémoglobine de 13,25 g à 10 g en 3 mois et obligera à reprendre le Stanozolol à 6 mg par semaine.

Observation n° 2 - RO ... Jeanne, 68 ans, sexe féminin. Aplasie sévère avec à la numération du 5.5.67 : 1.970.000 globules rouges/mm3 pour une hémoglobine à 7 g/100cc - 2,8% de réticulocytes, 50.000 plaquettes / mm3 , 1.400 globules blancs / mm3 avec 28% de polynucléaires neutrophiles. La biopsie médullaire montre une grande aplasie et les épreuves isotopiques montrent une incorporation globulaire à 36%. La malade reçoit 1 mg/kg de

Noréthandrolone pendant 11 mois ce qui permet d'arrêter les transfusions, de faire passer l'hémoglobine à 14 g 25, les blancs à 2.800 avec 48% de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes à 120.000/mm3. Le 8.1.70 sous 0,33 mg/kg de Noréthandrolone , les globules rouges sont toujours à 3.840.000/mm3, l'hémoglobine à 14 g/100 cc, les globules blancs à 3.200/mm3 avec 48% de polynucléaires neutrophiles. Par contre, les plaquettes sont descendues à 55.000/mm3.

Observation n° 3 - LE... Louise, 30 ans, sexe féminin. Aplasie médullaire sévère avec 1.200.000 globules rouges/mm3, 2.200 globules blancs/mm3 , 40.000 plaquettes/mm3, 1% de réticulocytes. Les épreuves isotopiques confirment l'aplasie purement quantitative. Un traitement de 1,5 mg/kg/jour de Méthyl-testostérone en glossettes ramène l'hémoglobine à 12 g/100 cc sans transfusion, les réticulocytes à 4%, les plaquettes à 80.000/mm3 alors que les blancs sont peu influencés. Un arrêt de 4 mois provoque une rechute sur les rouges alors que les plaquettes baissent légèrement à 62.000/mm3. L'oxymétholone à 0,4 mg/kg/jour pendant deux mois suivi de la Noréthandrolone à 1 - 1,5 mg/kg/jour pendant un an fait repasser l'hémoglobine de 6,5g/100 cc à 13 g/100 cc sans transfusion, les réticulocytes de 1,4% à 2,2%, les globules blancs de 3.600/mm3 avec 22% de polynucléaires neutrophiles à 5.400/mm3 avec 53% de polynucléaires neutrophiles. Les plaquettes restent à 30.000/mm3 mais remonteront après 6 mois de Stanozolol à 1 mg/kg/jour puis 0,66 mg/kg/jour. Après 4 mois d'arrêt du Stanozolol ,les rouges ne sont plus qu'à 2.700.000/mm3, les blancs à 2.600/mm3 avec 38% de polynucléaires neutrophiles alors que les plaquettes sont à 88.000/mm3. 5 mois de Stanozolol à 1 mg/kg/jour vont ramener les globules rouges à 3.300.000/mm3, les globules blancs à 4.400/mm3 avec 53% de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes à 124.000/mm3.

Observation n° 4 - LA... Olivier, 13 ans, sexe masculin. Aplasie sévère avec une moelle presque déserte à la biopsie médullaire, 1.200.000 globules rouges/mm3, 2.000 globules blancs/mm3, 15% de polynucléaires neutrophiles, 4 g 5 d'hémoglobine % , 0,8% de réticulocytes et 35.000 plaquettes/mm3 . Un traitement de 6 mois de 1,5 mg/kg/jour de Méthyl-testostérone en glossettes fait passer l'hémoglobine à 13,5 g sans transfusion, les blancs à 5.000 avec 26% de polynucléaires neutrophiles, alors que les réticulocytes et les plaquettes ne sont pas influencés. Les androgènes seront arrêtés trois semaines, puis repris à bonne dose, puis diminués à 0,2 mg/kg/jour de Stanozolol pendant 9 mois puis ramenés à 1mg/kg/jour de Méthyl-testostérone en glossettes pendant 9 mois. L'évolution chez ce malade sera marquée par l'aggravation sous de bonnes doses d'androgènes du chiffre des globules rouges et des polynucléaires, la reprise des transfusions et le décès après 4 ans 3 mois de traitement malgré une remontée de la Méthyl-testostérone à 2 mg/kg/jour.

Observation n° 5 - VAU... Mauricette, 44 ans, sexe féminin. Aplasie médullaire sévère. Si la biopsie médullaire montrait une moelle pratiquement normale, les isotopes montraient une incorporation globulaire inférieure à 1%. Il n'y avait que 0,1% de réticulocytes et la numération du 26.6.67 montrait par ailleurs : 2.750.000 globules rouges/mm3, 9 g d'hémoglobine/100 cc, 3.400 globules blancs/mm3, 47% de polynucléaires neutrophiles et 60.000 plaquettes par mm3. L'hémoglobine s'est maintenue au-dessus de 12 g sans transfusion après 4 mois de Stanozolol à 0,2-0,3 mg/kg/jour. Les blancs et les plaquettes n'ont pas été influencés. Le Stanozolol a été diminué progressivement jusqu'à l'arrêt du 15.1.68 au 7.2.69. Les épreuves isotopiques de l'érythropoïese du 24.1.69 étaient presques normales. La malade a été perdue de vue. 5 mois après l'arrêt, la numération montrait encore 4.280.000 globules rouges/mm3, 14,5 g d'hémoglobine /100 cc, 1,2% de réticulocytes, 2.400 globules blancs/mm3 avec 56% de polynucléaires neutrophiles et 80.000 plaquettes/mm3.

Observation n° 6 - BOC... Thierry, 2 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire de gravité moyenne ayant débuté en juin 1965. La moelle était hypoplasique et non aplasique à la biopsie. Par contre, les réticulocytes n'étaient qu'à 0,2%. Le reste de la numération montrait 2.230.000 globules rouges/mm3, 7,2 g d'hémoglobine/100 cc, 3.500 globules blancs/mm3 avec 22% de polynucléaires neutrophiles. Il y avait 24.000 plaquettes/mm3. Un traitement pendant 10 mois par 1,5 mg/kg/jour de Méthyl-testostérone en glossettes permet de supprimer les transfusions. Il ramène l'hémoglobine à 14,5g/100 cc et les blancs à 4.400/mm3 (avec 20% de polynucléaires neutrophiles) alors qu'ils étaient descendus à 1.200 en juillet 1965. Les plaquettes restent à 40.000/mm3,alors qu'elles étaient à 30.000 au début du traitement. Le traitement est arrêté le 2.5.66 . Trois semaines après, l'hémoglobine est tombée à 7 g/100 cc alors que les blancs et les plaquettes se maintiennent à peu près aux mêmes chiffres. Les androgènes sont repris sous forme de Noréthandrolone à 2 mg/kg, mais on va assister à un maintien de la chute des rouges, à une chute des plaquettes à moins de 20.000 et le malade décèdera en septembre 1966, sans que l'on sache les circonstances précises de ce décès, ni si la Noréthandrolone a été continuée jusqu'au bout.

Observation n° 7 - DAR... Véronique, 7 ans, sexe féminin. Maladie de Fanconi découverte en février 1966. Il y a alors 950.000 globules rouges/mm3, 4.100 globules blancs/mm3 avec 12% de polynucléaires neutrophiles, 30.000 plaquettes/mm3. Les isotopes montrent une incorporation globulaire à 25%,donc une moelle hypoplasique sans aplasie totale,ce que montre également la biopsie médullaire. Un traitement de un an par 2,5 mg/kg/jour d'Oxymétholone supprime les transfusions, maintient l'hémoglobine à 12 g/100 cc, ramène les globules blancs à 6.000/mm3 avec 42% de polynucléaires neutrophiles. Les plaquettes remontent jusqu'à 98.000/mm3. L'incorporation globulaire du fer_{59} est ramenée à 70%. Un résultat sur la numération a été obtenu déjà en trois mois. L'oxymétholone sera baissée progressivement, mais ,à 1,5 mg/kg/jour , on assiste à une chute des plaquettes puis des rouges et au décès par hémorragies profuses, malgré une remontée de l'Oxymétholone à 3,9 mg/kg/jour

pendant presque 6 mois. Le décès est survenu presque 4 ans après le début de la maladie et 3 ans 1/2 après le début du traitement androgénique.

Observation n° 8 - LAM... Annick, 23 ans, sexe féminin. Aplasie médullaire grave avec une moelle désertique à la biopsie médullaire et une incorporation globulaire du fer_{59} à 12%, découverte en août 1965 avec 1.340.000 globules rouges/mm3, 2.400 globules blancs/mm3, 38% de polynucléaires neutrophiles, 50.000 plaquettes/mm3 et 0,3% de réticulocytes. Un traitement de un an par la Méthyl-testostérone en glossettes à 1 mg/kg/jour a permis d'arrêter les transfusions et de remonter les globules rouges à 4.900.000/mm3, l'hémoglobine à 16,5 g /100 cc, les réticulocytes à 4,3%, les plaquettes à 180.000/mm3, les globules blancs à 4.800/mm3 avec 63% de polynucléaires neutrophiles . Un arrêt de 4 mois du traitement a provoqué une chute de l'hémoglobine à 9,25 g /100 cc,des globules blancs à 1.800/mm3 avec 24% de polynucléaires neutrophiles, des plaquettes à 60.000/mm3. La reprise par la Noréthandrolone à 1 mg/kg/jour a permis de remonter les 3 lignées à des chiffres normaux pour les rouges et les plaquettes, subnormaux pour les polynucléaires. Les androgènes ont été descendus en cures décroissantes à longs paliers de 3 à 4 semaines. Actuellement, la numération se maintient alors que la malade n'est plus qu'à 0,035 mg/kg/jour de Noréthandrolone et que 5 ans 1/2 se sont passés depuis le début de la maladie, plus de 4 ans depuis le début du traitement.

Observation n° 9 - DEL... Gérard, 26 ans, sexe masculin. Aplasie médullaire sévère ayant débuté en mai 1965. Les numérations des premiers mois montraient 1.100.000 globules rouges/mm3 avant transfusions, 2.400 globules blancs/mm3 avec 22% de polynucléaires neutrophiles, 180.000 puis 35.000 plaquettes/mm3, 0,5% de réticulocytes. La moelle était presque aplasique à la biopsie médullaire. L'incorporation globulaire du fer_{59} était de 32%. Un traitement de 8 mois par 1 mg/kg/jour de Méthyl-testostérone en glossettes a permis d'arrêter les transfusions, de faire passer l'hémoglobine à 14 gr/100 cc, les réticulocytes à 2%, les plaquettes à 110.000/mm3, les globules blancs à

3.000 avec 43% de polynucléaires neutrophiles. Après 7 mois d'arrêt de la Méthyl-testostérone, l'hémoglobine retombe à 10 g et les blancs à 2.000. Un traitement de 11 mois de Stanozolol à 0,2 mg/kg/jour ne maintient l'hémoglobine qu'à 7,5 g, mais sans transfusion. Le 25.11.67 les réticulocytes sont à 2,2%, les blancs à 2.800 avec 73% de polynucléaires neutrophiles, ce qui est satisfaisant, mais les plaquettes ne sont qu'à 40.000/mm3. Un nouvel arrêt de 4 mois des androgènes va conduire à des transfusions massives en urgence. La reprise du Stanozolol à 1 mg/kg/jour puis de la Méthyl-testostérone en glossettes à 1,5, 2 puis 4 mg/kg/jour sera un échec. Après plus d'un an, l'hémoglobine ne sera qu'à 6,5 g/100 cc, les blancs à 1.000 avec 22% de polynucléaires neutrophiles, les réticulocytes à 0,1%, les plaquettes à 30.000/mm3 . Le malade va décéder le 5.5.69 dans un tableau de melaena avec collapsus, donc 4 ans après le début de la maladie et environ 3 ans 1/2 après le début du traitement.

Observation n° 10 - BEN... Eric, 7 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne ayant commencé vers le mois d'août 1964. En octobre 1964, la numération montre entre 1.040.000 et 2.660.000 globules rouges/mm3, avec 9 gr d'hémoglobine/100 cc, entre 3.600 globules blancs/mm3 avec 56% de polynucléaires neutrophiles et 2.800/mm3 avec 18% . Il y a 0% de réticulocytes, 70.000 plaquettes/mm3. La biopsie médullaire montre une moelle hypoplasique, l'incorporation globulaire du fer_{59} est à 50% en mars 1965. Un traitement par la Méthyl-testostérone en glossettes à 1 mg/kg/jour pendant un peu plus d'un an, permet de maintenir sans transfusion l'hémoglobine à 10 à 11 gr/100 cc et les globules rouges à 2.500.000 à 2.800.000/mm3. Les blancs, les plaquettes et les réticulocytes ne sont pas influencés. Alors que le traitement d'attaque est encore en train, l'enfant va décéder le 25.10.66 d'un syndrome septicémique avec collapsus, c'est-à-dire après environ 2 ans d'évolution et après 13 mois 3 semaines de traitement.

Observation n° 11 - LI... Pierre, 20 ans, sexe masculin. Aplasie sévère ayant débuté en 1963. La moelle était extrêmement pauvre à la biopsie et l'incorporation globulaire du fer_{59} n'était qu'à 12%. La numération d'août 1964 montrait : 1.300.000 globules rouges/mm3 5 gr/100 cc d'hémoglobine , 2% de réticulocytes, 2.600 globules blancs/mm3 avec 50% de polynucléaires neutrophiles et 30.000 plaquettes/mm3. Un traitement de 4 mois par la Méthyl-testostérone en glossettes à 1 mg/kg/jour n'ayant eu aucun effet, une splénectomie est faite. L'échec de ce traitement fait reprendre en avril 1966, un traitement par l'Oxymétholone à 1 mg/kg/jour pendant 6 mois qui permet de maintenir l'hémoglobine au-dessus de 10 g sans transfusion, alors que les blancs ne sont pas influencés et que les plaquettes atteignent 70.000/mm3 (180.000, 9 mois plus tard sous des doses dégressives de traitement). Le traitement est diminué. Alors qu'une dose de 0,3 mg/kg/jour est suffisante pour maintenir l'amélioration, l'arrêt du traitement produit au bout d'un an une chute partielle de l'hémoglobine de 11,5 g à 10 g, alors que les plaquettes oscillent autour de 100.000/mm3. La reprise de la Noréthandrolone à 0,3 mg/kg/jour pendant un an ne permettra que de remonter l'hémoglobine à 11,75 gr/100 cc, alors que les polynucléaires se maintiendront et que les plaquettes, après une chute, remonteront à 120.000/mm3.

Observation n° 12 - BE ... Reinhold, 2 ans, sexe masculin. Maladie de Fanconi. L'insuffisance médullaire était moyenne avec une incorporation globulaire à 75% incapable de compenser une lyse excessive et une moelle sensiblement normale à la biopsie. La numération du 5.5.65 montrait 2.080.000 globules rouges/mm3 avec 8 g /100 cc d'hémoglobine, 2% de réticulocytes, 1.400 globules blancs/mm3 , 27% de polynucléaires neutrophiles et 45.000 plaquettes/mm3. 6 mois de Méthyl-testostérone en glossettes à 5 mg/kg/jour ont permis de supprimer les transfusions, de faire passer l'hémoglobine à 12,5 gr/100 cc , les rouges à 3.400.000/mm3, les blancs à 3.200/mm3 avec 49% de polynucléaires neutrophiles, alors que les réticulocytes étaient à 2,5% et les plaquettes restaient à 40.000/mm3. Six mois de Méthyl-testostérone en glossettes à 1 mg/kg/jour ont permis de maintenir cette amélioration, puis, le malade ayant été perdu de vue, il est impossible de juger de l'évolution ultérieure.

Observation n° 13 - AL... Marthe, 76 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne ayant débuté en juin 1966. En effet, si la biopsie montrait une moelle désertique et s'il n'y avait que 0,5% de réticulocytes, la numération montrait tout de même encore 3.920.000 globules rouges/mm3, 11,5 gr/100 cc d'hémoglobine, 80.000 plaquettes/mm3, 6.000 globules blancs/mm3 avec 50% de polynucléaires neutrophiles. Après 6 mois de Stanozolol à 0,2 mg/Kg/jour, l'hémoglobine a monté à 13,5r/100 cc et les plaquettes à 200.000/mm3. Les blancs sont restés aux mêmes chiffres. Cette amélioration s'est maintenue 3 mois après un arrêt du traitement ayant suivi une baisse progressive, mais le recul est encore insuffisant pour conclure.

Observation n° 14 - THE... Raymond, 8 ans, sexe masculin. Maladie de Fanconi. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne ayant commencé en novembre 1968. La numération du 31.1.69 montrait 10 gr d'hémoglobine, 3.000 globules blancs par mm3 avec 50% de polynucléaires neutrophiles, 80.000 plaquettes/mm3. Un traitement par la Noréthandrolone a été entrepris 6 mois à 2 mg/kg/jour, puis 3 mois à 2,5 mg/kg/jour. L'hémoglobine va d'abord chuter à 4 gr après 6 mois de traitement, puis les transfusions pourront être arrêtées et l'hémoglobine se maintiendra à 8,75 gr avec 2.400.000 globules rouges/mm3 et 7% de réticulocytes (1% après 4 mois de traitement). Les blancs et les plaquettes n'ont pas été influencés et le recul est insuffisant pour juger de la suite de l'évolution.

Observation n° 15 - WEN... Nadia, 9 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne découverte en 1968, mais dont les premiers symptomes remontent peut-être à plusieurs années auparavant. La numération du 20.7.69 montre 2.540.000 globules rouges/mm3, 8,75 gr/100 cc d'hémoglobine, 2% de réticulocytes, 50.000 plaquettes/mm3, 2.800 globules blancs/mm3 et 30% de polynucléaires neutrophiles. La biopsie médullaire montrait une hypoplasie non spécifique. Un traitement par la Noréthandrolone à 1 mg/kg/jour pendant 4 mois a permis d'arrêter les transfusions, de monter les rouges à 3.900.000/mm3, l'hémoglobine à 13,5 gr/100 cc et les globules blancs à

6.700/mm3. Les plaquettes sont restées à 60.000/mm3. Le recul est encore insuffisant pour juger de la suite de l'évolution sous traitement.

Observation n° 16 - RI... Jean-Claude, 9 ans, sexe masculin. Maladie de Fanconi. INsuffisance médullaire à priori moyenne : à la biopsie médullaire existait une grande hypoplasie,mais les isotopes montraient une production quantitativement normale mais insuffisante pour compenser les pertes. Le début apparent se situe en octobre 1966. La numération globulaire formule sanguine du 3.11.66 montre 1.720.000 globules rouges/mm3, 6 gr d'hémoglobine/ 100 cc, 16% d'hématocrite, 2.800 globules blancs/mm3, 39% de polynucléaires neutrophiles, 3,2% de réticulocytes, 40.000 plaquettes/mm3. Après un an de Stanozolol à 0,2 mg/kg/jour,on note une amélioration seulement sur les rouges qui sont alors (12.3.68) à 3.560.000/mm3 avec 12 ,75g/100 cc d'hémoglobine, 1% de réticulocytes. Les globules blancs sont à 3.200/mm3 avec 42% de polynucléaires neutrophiles. Les plaquettes restent à 40.000/mm3. La biopsie montre une réparation de l'aplasie médullaire. Après 8 mois de Noréthandrolone à 1 mg/kg/jour puis 4 mois à 2 mg/kg/jour, l'amélioration sur les rouges se maintient: les transfusions qui s'étaient espacées sont arrêtées pendant 3 mois, l'hémoglobine se maintient au-dessus de 9 gr/100 cc, les blancs sont peu influencés, mais les plaquettes atteignent 110.000/mm3. L'état va à nouveau s'aggraver sous Noréthandrolone à 0,66 mg/kg/jour pendant 4 mois. L'hémoglobine retombe, les transfusions sont reprises, les plaquettes oscillent autour de 100.000/mm3, il y a peu de modifications au niveau des blancs. Les doses de Noréthandrolone sont réaugmentées à 1 mg/kg/jour pendant un mois puis 2 mg/kg/jour(depuis 6 mois maintenant) : l'hémoglobine se maintient au-dessus de 8 g sous transfusions (un peu moins nombreuses cependant), les plaquettes sont descendues autour de 40.000/mm3.

Observation n° 17 - BEA... Stéphane, 2 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire sévère ayant débuté en juin 1968. La biopsie médullaire montrait une grande hypoplasie, l'incorporation globulaire maximum du fer_{59} n'était qu'à

12%. La numération du 2.7.68 montrait 3.270.000 globules rouges/mm3, 10 gr d'hémoglobine , 0,8% de réticulocytes, 6.800 globules blancs/mm3 avec 29% de polynucléaires neutrophiles, 10.000 plaquettes/mm3 . Un traitement de 7 mois de Noréthandrolone a permis dès le 4è mois une amélioration sur les rouges : l'hémoglobine s'est maintenue au-dessus de 8 gr/100 cc sans transfusion, mais il n'y a eu aucune action sur les blancs et les plaquettes. Dès la fin du traitement d'entretien l'hémoglobine est retombée et les transfusions sont redevenues nécessaires. L'augmentation des doses à 3 puis à 4 mg/kg/jour n'a pas empêché la situation de se détériorer et l'enfant est décédé le 6.3.70 d'une hémorragie cérébro-méningée, donc après 21 mois d'évolution et après 17 mois de traitement.

Observation n° 18 - MA... Marcelle, 2 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne ayant débuté en 1967. Un essai de splénectomie en mars 1968 n'aura qu'une action transitoire sur le chiffre des plaquettes. L'étude isotopique faite en février 1969 montre une incorporation globulaire à 40%. La numération du 12.11.68 montre 3.920.000 globules rouges/mm3, 14 gr d'hémoglobine/100 cc, 4,5% de réticulocytes, 55.000 plaquettes/mm3, 8.800 globules blancs/mm3 avec 22% de polynucléaires neutrophiles. Un traitement de 9 mois par 1,5 mg/kg/jour de Noréthandrolone fait monter l'hémoglobine à 13,75 gr, alors qu'il n'y a aucune action sur les blancs et les plaquettes. Le recul est insuffisant pour juger de l'évolution ultérieure sous androgènes.

Observation n° 19 - SE... Gladys, 6 ans, sexe féminin. Maladie de Fanconi. Insuffisance médullaire d'intensité initialement moyenne, dans le sens que la biopsie médullaire montrait une moelle hypoplasique mais non aplasique et que l'incorporation globulaire du fer_{59} était à 37%. La maladie est découverte en juillet 1963 à un examen systématique. Il y a dans les premiers mois autour de 2.000.000 de globules rouges/mm3, environ 4.000 globules blancs/mm3 avec environ 45% de polynucléaires neutrophiles. Les réticulocytes

sont à 2%. Les plaquettes (en mars 1964) sont à 35.000/mm3. Un traitement par l'benanthate de testostérone à une dose correspondant à 1,4 mg/kg/jour en moyenne pendant 4 mois, 0,7 mg/kg/jour pendant 5 mois puis 0,3 mg/kg/jour pendant 7 mois conduit à un espacement des transfusions maintenant l'hémoglobine à 10 gr/100 cc, mais sans aucune action sur les blancs et les plaquettes. Un arrêt des androgènes pendant 4 mois reconduit à un tableau hématologique semblable au tableau initial. Un nouveau traitement est entrepris par l'Oxymétholone : 2,5 mg/kg/jour pendant 10 mois et demi. L'effet est meilleur que pour le traitement d'attaque. Les transfusions sont arrêtées et l'hémoglobine se maintient à 13,5 gr. Il n'y a toujours aucun effet sur les blancs et les plaquettes. L'Oxymétholone sera baissée progressivement. Le chiffre des rouges restera bon (4.000.000 avec 12 gr d'hémoglobine) 1 mois et demi après 0,5 mg/kg/jour d'Oxymétholone, mais des manifestations hémorragiques se précisent et l'enfant décède un mois après (vraisemblablement d'une hémorragie encore que les circonstance du décès ne sont pas précisées). Le décès est donc survenu presque 4 ans après le début apparent de la maladie et 3 ans 3 mois après le début de l'androgénothérapie.

Observation n° 20 - BRA... Franck, 4 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne dans le sens que la biopsie médullaire ne montre qu'une hypoplasie. Le début se situe en 1969. Un essai de corticothérapie est un échec et la numération du 1.8.69 montre 9,25 gr d'hémoglobine (après transfusion), 30.000 plaquettes/mm3, 6.200 globules blancs/mm3 avec 55% de polynucléaires neutrophiles (les réticulocytes sont à 4% le 14.4.69). Après 3 mois de Noréthandrolone à 2 mg/kg/jour, les transfusions sont inutiles et l'hémoglobine (d'abord descendue à 6 gr/100 cc) remonte à 12 g /100 cc avec 3.900.000 globules rouges/mm3. Il n'y a pas d'action sur les blancs et les plaquettes (une montée de celles-ci n'a pas été confirmée par un examen ultérieur). Le traitement d'attaque étant continué à la même dose, on assiste dans les deux mois suivants à une chute progressive de l'hémoglobine à 7 gr et des globules rouges à 1.700.000/mm3. On évoque le rôle possible d'une infection intercurrente et le traitement est continué. Le recul est insuffisant pour juger de l'effet de la continuation du traitement.

Observation n° 21 - FLE... Marie-Thérèse, 18 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne dans le sens que la biopsie médullaire a montré une moelle hypoplasique, non aplasique et que les isotopes ont montré (après 5 mois d'androgènes mais sans amélioration) une incorporation globulaire à 42%. En septembre 1967, la numération montre 1.400.000 globules rouges/mm3, 5.000 globules blancs/mm3, 40% de polynucléaires neutrophiles, 33.000 plaquettes/mm3. A partir de mars 1968, un traitement par l'acétate de 1 méthyl Δ_1 androsténolone puis l'oenanthate de testostérone à des doses correspondant en moyenne à 0,3 - 0,4 mg/kg/jour, est un échec. A partir de novembre 1968, la malade est mise à la Méthyl-testostérone en glossettes à 2 mg/kg/jour pendant 7 mois. Les transfusions sont stoppées, les globules blancs montent à 7.800/mm3 avec 52% de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes à 200.000/mm3. Les doses ont été ensuite baissées. Il n'y a pas eu de rechute, mais la malade était encore à 1 mg/kg/jour en septembre 1969.

Observation n° 22 - LE... Thierry, 5 ans, sexe masculin. insuffisance médullaire sévère avec moelle désertique à la biopsie, 1.860.000 globules rouges/mm3, 15% de polynucléaires neutrophiles, 30.000 plaquettes/mm3. Le début apparent s'en situe en juillet 1968. Un traitement de 7 mois de Méthyl-testostérone en glossettes à 2,5-3 mg/kg/jour a permis d'arrêter les transfusions et a fait passer les globules rouges à 3.750.000/mm3 (le 4.4.69) avec 13,75g d'hémoglobine, 2,3% de réticulocytes, 100.000 plaquettes/mm3, 5.400 globules blancs/mm3 avec 69% de polynucléaires neutrophiles. Les doses ont ensuite été baissées, sans rechute et avec au contraire une montée des globules rouges à 4.580.000/mm3 et de l'hémoglobine à 14 ,25 g puis à 17,25 g, tandis que les blancs et les plaquettes se maintiennent. Mais le malade est encore à plus de 1 mg/kg/jour de Méthyl-testostérone en glossettes en décembre 1969.

Observation n° 23 - OUI... Suzanne, 34 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire sévère. En effet, si la biopsie médullaire a montré ou une moelle de richesse presque normale sans mégacaryocytes, ou une moelle hypoplasique, l'incorporation globulaire du fer_{59} n'était que de 20% le 27.5.1964. Le 30.4.64 il y avait 1.300.000 globules rouges/mm3, 1.900 globules blancs/mm3, 29% de polynucléaires neutrophiles, 110.000 plaquettes/mm3. Au début de l'année 1965 est commencé un traitement par la Méthyl-testostérone en glossettes: la malade en reçoit 1 mg/kg/jour pendant 6 mois : les transfusions sont stoppées , les globules rouges montent à 4.020.000/mm3, les globules blancs à 5.900/mm3 avec 68% de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes à 149.000/mm3 après être descendues à 25.000/mm3. La Méthyl-testostérone est continuée à dose moindre puis arrêtée le 21.1.1966. Un an après, en octobre 1967,se produit une rechute sur les rouges qui tombent à 2.440.000/mm3 et sur les plaquettes qui tombent à 70.000/mm3. Les transfusions sont reprises. Un essai d'inosine s'avère inefficace et,en janvier 1968,la Méthyl-testostérone en glossettes est reprise à 1,5 mg/kg/jour. En deux mois les globules rouges remontent à 3.800.000/mm3, les plaquettes à 208.000/mm3 tandis que les globules blancs se maintiennent à 4.200/mm3. Les doses ont été descendues progressivement. En mars 1970, la rémission se poursuit. La malade ne prend qu'une glossette à 25 mg/jour de Méthyl-testostérone, 5 jours par moid , ce qui fait en moyenne une dose de 0,08 mg/kg/jour.

Observation n° 24 - Le Q... Etienne, 64 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire de gravité initialement intermédiaire dans le sens que,si la moelle était désertique à la biopsie, l'incorporation globulaire du fer_{59} était de 50% tout de même. Le début semble remonter à janvier 1965 . En août il y avait 1.700.000 globules rouges/mm3. Le 16.10.65 il y avait, après transfusions : 2.800.000 globules rouges/mm3, 10 gr d'hémoglobine/100 cc, 1,5% de réticulocytes, 5.000 globules blancs/mm3, 30% de polynucléaires neutrophiles, 25.000 plaquettes/mm3. Quatre mois de Méthyl-testostérone en glossettes à 1 mg/kg/jour à partir du 20.12.65 ne produisent aucun effet. Ils sont suivis de 5 mois d'Oxymétholone à 2 mg/kg/jour . Les transfusions sont arrêtées, les

globules rouges atteignent 3.600.000/mm3, l'hémoglobine 12 gr/100 cc, les plaquettes dépassent 100.000/mm3, mais les globules blancs ne sont pratiquement pas influencés. L'Oxymétholone est arrêtée le 18.11.67 : 13 mois plus tard se produit une rechute atteignant les rouges qui descendent à 2.700.000 tandis que les transfusions reprennent et les plaquettes descendent à 35.000/mm3 Les polynucléaires atteignent un chiffre particulièrement bas de 23% pour 4.200 globules blancs/mm3. Un traitement par l'Inosine s'avère inefficace. A partir d'avril 1968, un traitement par 1 mg/kg/jour de Noréthandrolone pendant deux mois, suivi de 6 mois de Phényl-propionate de 19 nor- andros - ténolone à une dose correspondant à 0,1 mg/kg/jour pendant 6 mois, permettra un espacement des transfusions, une stabilisation des globules rouges à 2.600.000/mm3 et des plaquettes à 40.000/mm3. A partir de janvier 1969, est commencé un traitement par l'Oxymétholone à raison de 0,6 mg/kg/jour. Sans transfusion, les globules rouges remontent à 3.200.000/mm3 et les plaquettes à 100.000/mm3. Ultérieurement, malgré la baisse des doses, les globules blancs passeront à 7.400/mm3 le 4.11.69 avec 44% de polynucléaires neutrophiles, au lieu de 30% en moyenne dans les mois précédents. A la fin de l'année 1969, sous 0,1 à 0,2 mg/kg/jour d'Oxymétholone, les globules rouges et blancs se maintiennent, mais les plaquettes retombent aux alentours de 50.000/mm3, expliquant un épisode comateux régressif.

Observation n° 25 - GRE.... Michel, 10 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire qui semble avoir débuté en janvier 1968. Il s'agit d'une forme sévère avec une moelle désertique à la biopsie et une incorporation maximum du Fer_{59} à 5%. L'existence d'un traitement à la Triméthadione a fait ici suspecter une étiologie possible, mais finalement l'aplasie a été considérée comme idiopathique. L'hémoglobine est descendue jusqu'à 4,5 g /100 cc. La numération du 14.5.68 montre 8,5 g /100 cc d'hémoglobine, 50.000 plaquettes/mm3, 2.000 globules blancs/mm3 avec 20% de polynucléaires neutrophiles. A partir du mois de mai 1968, le malade est mis à la Méthyl-testostérone en glossettes à 2 mg/kg/jour. Les transfusions sont stoppées et, en 9 mois, l'hémoglobine est

ramenée à 14,5 g/100 cc, les plaquettes à 110.000/mm3 et les globules blancs à 4.600/mm3 avec 58% de polynucléaires neutrophiles (en mars 1969). Les doses sont ensuite baissées progressivement et la Méthyl-testostérone remplacée par de la Noréthandrolone. En décembre 1969, on remarque que sous Noréthandrolone à 0,1 mg/kg/jour, les blancs et les rouges se maintiennent, mais que les plaquettes sont descendues à 50.000/mm3.

Observation n° 26 - LO... 32 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne. La biopsie médullaire montrait une grande hypoplasie sans aplasie complète. L'incorporation globulaire du fer_{59} était à 40%. Le début remonte à juin 1966. La première numération montrait 1.800.000 globules rouges/mm3, 10.000 plaquettes/mm3, 3.600 globules blancs/mm3 dont 39% de polynucléaires neutrophiles. A partir du 19.8.66, est commencé un traitement par la Noréthandrolone à raison de 1,5 à 2 mg/kg/jour pendant 5 mois. Les transfusions sont stoppées, les globules rouges atteignent 4.000.000/mm3 avec 15 g d'hémoglobine, 0,2% de réticulocytes. Les globules blancs montent à 8.600 avec 65% de polynucléaires neutrophiles et les plaquettes à 30.000/mm3 (le 9.1.67). Les améliorations vont se maintenir, les doses vont être baissées progressivement. Le 11.12.69, après 20 mois sous 0,15 mg/kg/jour de Noréthandrolone, le malade allait bien, sa numération de la veille montrait 4.250.000 globules rouges/mm3, 14,25 g d'hémoglobine, 50.000 plaquettes/mm3, 6.800 globules blancs/mm3 avec 16% de polynucléaires neutrophiles. On constatait donc une baisse des polynucléaires (relative). Précédemment, les plaquettes, qui avaient monté entre 110.000 et 150.000, après un traitement à environ 1 mg/kg/jour, sont redescendues à 40.000 sous 0,45 mg/kg/jour.

Observation n° 27 - OL... Jean, 68 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire quantitative avec hémolyse importante aux tests isotopiques et discrète hypoplasie médullaire à la biopsie. Le début remonte à la fin du mois de juillet 1967. La numération du 19.10.67 montre 3.500.000 globules rouges/mm3,

13 g d'hémoglobine/100 cc, 1,2% de réticulocytes, 55.000 plaquettes/mm3, 1.400 globules blancs/mm3 avec 58% de polynucléaires neutrophiles. Le 3.2.68, le malade est mis au Stanozolol à raison de 1 mg/kg/jour. Après 5 mois et demi de traitement, les transfusions sont stoppées, les globules rouges remontent à 4.300.000/mm3, l'hémoglobine à 13,5 g tandis que les réticulocytes restent à 0,3% et que les blancs et les plaquettes ne sont pas influencés. Les doses sont baissées et sous 0,75 mg/kg/jour de Noréthandrolone, les rouges descendent et se stabilisent en 4 mois à 2.700.000/mm3 avec 8,75 g d'hémoglobine. Pendant les 8 mois suivants, la situation restera ainsi fixée (sous la même dose de traitement). En octobre 1969, on ramène la Noréthandrolone à 1 mg/kg/jour et le 8.1.70 il n'y a toujours que 8,75 g /100 cc d'hémoglobine (sans transfusion).

Observation n° 28 - TO... Martine, 18 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire initialement sévère. La biopsie médullaire montrait une grande hypoplasie et l'incorporation globulaire du fer_{59} était de 25%. Le début remonterait aux environs d'avril 1967. Au mois d'août 1967, la numération montrait 1.290.000 globules rouges/mm3, 3.660 globules blancs/mm3, 26% de polynucléaires neutrophiles, 45.000 plaquettes/mm3. A partir de février 1968, la malade est mise à la Noréthandrolone à 1mg/kg/jour. En 16 mois, les globules rouges montent à 5.380.000/mm3 (sans transfusion), l'hémoglobine à 17,50 g /100 cc. Les réticulocytes passent de 0,4% à 3%. Les plaquettes montent à 225.000/mm3, les globules blancs à 6.400/mm3 avec 52% de polynucléaires neutrophiles. A partir de septembre 1969, les doses sont diminuées progressivement, puis le traitement est arrêté en décembre 1969. Un mois après, le 12.2.70, il y a 17,25 g d'hémoglobine/100 cc, 0,5% de réticulocytes, 180.000 plaquettes/mm3, 10.800 globules blancs/mm3 et 61% de polynucléaires neutrophiles.

Observation n° 29 - BE... Yvan, 6 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire sévère. La moelle était pauvre à la biopsie et l'incorporation globulaire du fer_{59} était de moins de 2%. Le début apparent se situe en mai 1967. En juillet 1967, il y a 1.620.000 globules rouges/mm3. Le 23.8.67 il y a 2.000.000 globules rouges/mm3, 60.000 plaquettes/mm3, 1% de réticulocytes, 6.000 globules blancs/mm3 avec 18% de polynucléaires neutrophiles. Après 4 mois de Noréthandrolone à 1,5 mg/kg/jour, les transfusions sont momentanément stoppées, les globules rouges se maintiennent à 3.180.000/mm3, les blancs et les plaquettes ne sont pas influencées. Le traitement a été continué jusqu'à des doses de 3mg/kg/jour et malgré cela, l'état de l'enfant ne s'est pas amélioré, avec, au contraire, des phases d'aggravation marquées par des hémorragies, une baisse des plaquettes jusqu'à 20.000/mm3, une baisse des rouges et une reprise des transfusions. L'incorporation globulaire du fer_{59} est cependant montée à 40% en janvier 1970, objectivant une amélioration partielle de la lignée rouge.

Observation n° 30 - VER... Emmanuel, 34 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire initialement d'intensité moyenne ayant débuté apparemment en août 1964. La numération montrait 2.150.000 globules rouges/mm3, et 2.000 globules blancs/mm3. La biopsie médullaire montrait une moelle déserte. La numération du 21.4.65 montrait 2.500.000 globules rouges/mm3 avec 1,4% de réticulocytes, 8,65 g /100 cc d'hémoglobine, 3.500 globules blancs/mm3, 36% de polynucléaires neutrophiles, et 30.000 plaquettes/mm3. Un traitement par l'Optalidon n'est pas retenu comme étiologie . L'androgénothérapie est commencée le 24.4.65 : heptylate de testostérone en intramusculaire une ou deux fois par semaine à une dose correspondant à 1 mg/kg/jour pendant 8 mois, suivi par le Propionate de testostérone en intramusculaire à 0,6 mg/kg/jour pendant 6 mois. Les transfusions sont arrêtées, les globules rouges se maintiennent à 2.400.000/mm3 avec 9,45 g d'hémoglobine/100 cc, 3,3% de réticulocytes. Les globules blancs montent à 5.600/mm3 avec 71% de polynucléaires neutrophiles. Les plaquettes ne sont pas influencées et restent à 40.000/mm3.

Le malade n'aura plus de traitement, mis à part de l'Acide Folique par intermittence, jusqu'en janvier 1967. Son état va non seulement se maintenir mais s'améliorer : le 21.1.67, il y a 3.600.000 globules rouges/mm3, 14,4 gr d'hémoglobine, 4.900 globules blancs/mm3, 68% de polynucléaires neutrophiles, 40.000 plaquettes/mm3 (Un effet de l'acide folique n'est pas à retenir : il a été donné au maximum à 10 mg/jour, une carence en acide folique est peu probable et il n'y a pas eu de rechute à l'arrêt du traitement). Les plaquettes vont s'améliorer secondairement. Elles sont à 90.000/mm3 en avril 1967, à 100.000 en juillet 1967. La numération du 20.6.68 montre 4.400.000 globules rouges/mm3, 15,65 gr /100 cc d'hémoglobine, 5.700 globules blands/mm3, 60% de polynucléaires neutrophiles, 200.000 plaquettes/mm3 (il y avait 64.500 réticulocytes le 31.1.68). L'état hématologique reste aussi bon actuellement, mis à part une thrombopénie à 105.000/mm3 (le 17.3.69). Le 4.11.69 , 3 ans 3 mois après l'arrêt de la testostérone, 5 ans 2 mois après le début de la maladie, le malade va toujours bien. Nous reparlerons de ce malade à propos des études enzymatiques.

Observation n° 31 - BER... Serge, 26 ans, sexe masculin. Insuffisance médullaire quantitative d'intensité moyenne avec un facteur hémolytique important. La recherche d'une maladie de Marchiafava-Micheli , a été négative avec des tests de Ham Dacie et Grosby négatifs. Le début remonte à septembre 1968. La biopsie médullaire a montré une hypoplasie profonde une fois, une aplasie une autre fois. La numération globulaire formule sanguine du 27.9.68 montre 3.300.000 globules rouges/mm3, 1.700 globules blancs/mm3 avec 21% de polynucléaires neutrophiles, 12.000 plaquettes/mm3 . Le 6.10.68 est commencé un traitement par l'Acétate de 1 Méthyl Δ 1-Androsténolone à raison de 1,5 mg/kg et par jour. Après 11 mois de ce traitement, les transfusions sont stoppées et les globules rouges atteignent 2.920.000/mm3 avec 12 gr/100 cc d'hémoglobine. Les plaquettes qui étaient d'abord montées à 60.000/mm3 sont ensuite redescendues à moins de 9.000/mm3. Les blancs n'ont pratiquement pas été influencés. Le fait important est qu'à partir de juillet 1969 la moelle devient

très riche au frottis (avec cependant de rares mégacaryocytes). Surtout la réaction de Perls y est très positive avec de nombreux sidéroblastes en couronne. Le malade prend donc l'aspect d'une anémie sidéroblastique. Le tableau se complète à partir d'octobre 1969 par une augmentation des myéloblastes autour de 15% dans la moelle. Le Perls garde les mêmes caractères. En février 1970, l'état clinique s'est un peu amélioré. La numération globulaire formule sanguine du 4.3.70 montre 3.200.000 globules rouges/mm3 avec 11,2 gr/100 cc d'hémoglobine, 3.800 globules blancs/mm3 avec 8% de polynucléaires neutrophiles, 40.000 plaquettes/mm3. Les androgènes n'ont pas été repris. Nous reparlerons de ce malade ultérieurement.

Observation n° 32 - ET... Marie, 73 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne dont le début apparent remonte aux alentours de janvier 1967. La biopsie médullaire a montré une moelle aplasique. La numération globulaire formule sanguine du 26.1.67 montre 1.400.000 globules rouges/mm3, 4,9 gr/100 cc d'hémoglobine, 2.000 globules blancs/mm3, 43% de polynucléaires neutrophiles. Les réticulocytes étaient de 0,6% à 1%, les plaquettes de 20.000 à 85.000/mm3. Le 10.4.67 l'androgénothérapie est commencée par la Noréthandrolone à 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 9 mois à laquelle succèdera la 9α - fluoro- 11 β-hydroxy-17α - méthyltestostérone à raison de 0,2 à 0,5 mg/kg/jour pendant 6 mois. Les transfusions seront arrêtées et les 3 lignées sanguines seront améliorées comme en témoigne la numération globulaire formule sanguine du 20.6.68, faite peu de temps avant la fin du traitement : 3.000.000 globules rouges/mm3, 10,8 gr/100 cc d'hémoglobine, 150.000 réticulocytes/mm3, 3.400 globules blancs/mm3 avec 58% de polynucléaires neutrophiles (alors que le 10.4.67 il y avait 1.600 globules blancs/mm3 avec 24% de polynucléaires neutrophiles), 24.000 plaquettes/mm3. 17 mois après l'arrêt des androgènes, on constate l'administration d'une transfusion et une baisse du chiffre des plaquettes. La numération du 27.11.69 faite après transfusion montre 3.600.000 globules rouges/mm3, 13,5 gr/100 cc d'hémoglobine, 72.000 réticulocytes/mm3, 3.700 globules blancs/mm3 avec 48% de polynucléaires neutrophiles, 37.000 plaquettes/mm3. La rechute sur les rouges n'est pas encore prouvée et on ne peut encore retenir que la baisse des plaquettes.

Observation n° 33 - LO... Andrée, 52 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire d'intensité moyenne avec une moelle aplasique à la biopsie et une incorporation globulaire du fer_{59} à 56%. La numération globulaire formule sanguine du 8.11.65 montre 2.920.000 globules rouges/mm3, 4.000 globules blancs/mm3, 45% de polynucléaires neutrophiles et 26.000 plaquettes/mm3. Un traitement de 7 mois par la Méthyl testostérone en glossettes à 0,75 mg/kg/jour permet d'arrêter les transfusions. Les globules rouges se maintiennent à 3.600.000/mm3 avec 12,2 gr/100 cc d'hémoglobine et 3,5% de réticulocytes. Les globules blancs ne sont pas influencés. Les plaquettes montent à 100.000/mm3. Le traitement est arrêté le 6.9.66 du fait d'un ictère. 5 mois et demi après, les globules rouges sont retombés à 1.500.000/mm3 , l'hémoglobine à 5 gr/100 cc et les plaquettes à 60.000/mm3. Les androgènes sont repris par la Méthyl-testostérone en glossettes à 0,75 mg/kg/jour pendant un mois, suivie de la Noréthandrolone à 1,5 mg/kg/jour pendant 8 mois. Les transfusions sont à nouveau arrêtées, les globules rouges remontent à 4.140.000/mm3 et les plaquettes à 125.000/mm3, alors que les blancs se maintiennent à 4.240/mm3 avec 66% de polynucléaires neutrophiles. Le relais est pris par l'Acétate de 1 Méthyl - Δ_1 - androsténolone qui est arrêté le 4.7.68 . Trois mois après ce nouvel arrêt, on constate une chute des globules rouges à 2.450.000/mm3 et des plaquettes à 53.500/mm3. L'Acétate de 1 Méthyl-Δ_1 - androstérolone est alors repris à 1,5 mg/kg/jour. En 7 mois et demi , on voit les transfusions cesser, les globules rouges remonter à 4.050.000/mm3 et les plaquettes remonter à 93.000/mm3. Le 12.2.70, deux mois après une baisse de la dose à 0,5 mg/kg/jour (en fait 0,75 mg/kg/jour 3 semaines par mois), les globules rouges ont baissé légèrement à 3.950.000/mm3 tandis que les plaquettes se sont maintenues à 94.000/mm3. Les globules blancs sont à 3.800/mm3 avec 59% de polynucléaires neutrophiles. Le recul est encore insuffisant pour juger. Cette malade a également fait l'objet d'études enzymatiques.

Observation n° 34 - DE... Laure, 67 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire quantitative sévère avec une hypoplasie médullaire très importante à la biopsie et une incorporation globulaire du fer_{59} à 27% (avec une cassure

au 5è-6è jour). Les isotopes montraient une aplasie essentiellement quantitative . Le début apparent semble remonter à octobre 1967. La numération globulaire formule sanguine du 15.2.68 montre 1.570.000 globules rouges/mm3, 6,4 g /100cc d'hémoglobine, 5% de réticulocytes, 4.600 globules blancs/mm3, 43% de polynucléaires neutrophiles, 10.000 plaquettes/mm3. Les androgènes sont commencés le 1.3.68. Un traitement par la 9 α fluoro - 11 - β-hydroxy-17 α - méthyltestostérone à 0,5 mg/kg/jour pendant 3 mois ne produit encore aucun effet. Il est suivi par 6 mois d'acétate de 1 méthyl-Δ-1 androsténolone à 2 puis 1,5 mg/kg/jour. Les transfusions sont arrêtées, les globules rouges remontent à 4.600.000/mm3, les blancs à 4.000/mm3 avec 59% de polynucléaires neutrophiles (alors qu'ils étaient descendus à 1.100 avec 23%), les plaquettes à 210.000/mm3. Les androgènes sont arrêtés. Dix mois après cet arrêt, les rouges et les blancs se sont maintenus, mais les plaquettes ne sont plus qu'à 40.000/mm3. Cette malade sera revue plus loin.

Observation n° 35 - RO... Gabrielle, 60 ans, sexe féminin. Insuffisance médullaire de gravité moyenne au départ. Le début apparent en remonte à décembre 1966. La numération globulaire formule sanguine du 13.9.67 montre 2.830.000 globules rouges/mm3, après transfusions (1.250.000 en juillet 67), 8,3 g / 100 cc d'hémoglobine, 0,1% de réticulocytes, 3.200 globules blancs/mm3, 21% de polynucléaires neutrophiles, 65.000 plaquettes/mm3. L'androgénothérapie est commencée le 13.9.67. La malade aura successivement les traitements suivants : 4 mois de Noréthandrolone à 1 - 1,5 mg/kg/jour (sans qu'un effet se soit fait sentir), un mois de 9 α - Fluoro - 11 β - hydroxy 17 α-méthyltestostérone à 0,2 mg/kg/jour puis 4 mois à 0,5 mg/kg/jour, 4 mois d'Acétate de 1 méthyl - Δ1 - androsténolone à 1,5 mg/kg/jour . Ces traitements vont finalement permettre l'arrêt des transfusions, le maintien des globules rouges à 2.500.000/mm3 avec 9 g /100 cc d'hémoglobine, et 4% de réticulocytes, et la montée des polynucléaires neutrophiles à 43% de 4.600 globules blancs/mm3. Les plaquettes ne seront pas influencées et resteront à 55.000/mm3 (le 7.10.68). L'acétate de 1 méthyl - Δ_1 - androsténolone est

arrêté le 10.10.68. 5 mois après se produit une rechute partielle sur les rouges, l'hémoglobine descendant à 7 g/100 cc, les plaquettes et les blancs gardant des chiffres semblables aux chiffres antérieurs. La reprise de l'Acétate de 1 Méthyl-4 androsténolone à 1,5 mg/kg/jour va permettre en deux mois et demi de ramener le chiffre des globules rouges à 3.470.000/mm3 (ce résultat a même été obtenu dès le premier mois du traitement). Les androgènes sont arrêtés de nouveau le 23.5.69 . Le 26.2.70, soit 9 mois après l'arrêt, la numération globulaire formule sanguine montre 3.930.000 globules rouges/mm3, 13,5 g/100 cc d'hémoglobine, et 3.500 globules blancs/mm3. Les plaquettes ont été trouvées à 102.000/mm3 le 29.9.69, mais à 48.000/mm3 le 12.12.69 (elles étaient à 54.000/mm3 le 23.5.69). Cette malade, également, a fait l'objet d'études enzymologiques et nous en reparlerons plus loin dans ce travail.

o o

o

L'exposé des résumés des 35 cas améliorés par les androgènes est donc terminé. Pour certains d'entre eux, le recul, bien que supérieur à 6 mois, est encore insuffisant. Il est prévu, dans une publication ultérieure, de reprendre ces cas avec un recul encore plus grand et de leur adjoindre éventuellement des cas supplémentaires. De toutes façons, l'étude de ces malades permet déjà de tirer un certain nombre de conclusions.

o o

o

Cette étude permet d'abord de retrouver un certain nombre de notions déjà établies dans les publications antérieures, dont certaines ont été citées au début de cette thèse.

Chez certains malades, deux dosages d'androgènes ont été utilisés successivement, ce qui permet d'en comparer les effets : Dans l'observation n° 1, le traitement d'attaque par la Méthyltestostérone à 1 mg/kg/jour a produit une amélioration sur les rouges et les blancs. Le traitement de la première rechute par le Stanozolol à 0,2 mg/kg/jour ne produira un effet favorable que sur les rouges. Dans l'observation n° 16, après un an de Stanozolol à 0,2 mg/kg/jour, l'amélioration s'est fait sentir uniquement sur les rouges. Après 8 mois de Noréthandrolone à 1 mg/kg/jour faite ensuite, puis 4 mois à 2 mg/kg/jour, l'amélioration sur les rouges se maintient et il s'y ajoute une amélioration sur les plaquettes.

Dans l'observation n° 21, 5 mois d'un traitement utilisant successivement de l'Acétate de 1 Méthyl Δ 1 - androsténolone et de l'Oenanthate de testostérone à des doses faisant en moyenne 0,3 à 0,4 mg/kg/jour, aboutiront à un échec. 7 mois de Méthyl-testostérone à 2 mg/kg/jour conduiront à une amélioration destrois lignées sanguines.

Dans l'observation n° 24, le traitement de la rechute par 6 mois de Phényl propionate de 19-nor-androsténolone à une dose correspondant à 0,1 mg/kg/jour produit un moins bon effet que le traitement initial qui était à bonne dose. Cet effet sera complété par 3 mois d'Oxymétholone à 0,6 mg/kg/jour.

Dans l'observation n° 34, un traitement de 3 mois par la 9 α fluoro- 11 β - hydroxy - 17 α - méthyltestostérone à 0,5 mg/kg/jour sera inefficace. Un traitement de 6 mois par l'Acétate de 1 Méthyl - Δ 1-androsténolone à 2 puis 1,5 mg/kg/jour va produire une amélioration des 3 lignées sanguines.

Bien sûr, on peut dans plusieurs de ces cas, évoquer un facteur temps, mais on peut tout de même admettre une relation entre la dose et l'effet obtenu. En ce qui concerne le facteur temps, on peut déjà le préciser sur la durée du traitement d'attaque dans les 35 cas étudiés. Cette durée va de 4 à 24 mois avec une moyenne de 9 mois.

On peut donc conclure à la nécessité d'un traitement de plusieurs mois, à l'efficacité plus grande, voire à la nécessité de doses suffisamment fortes, d'au moins un milligramme par kilog et par jour.

Quand un traitement correct a été administré et que son efficacité s'est révélée, encore faut-il savoir si les trois lignées sanguines ont été améliorées, si l'amélioration n'a porté que sur la lignée rouge, ou si elle a porté sur deux lignées : rouges + blancs ou rouges + plaquettes.

L'étude de l'efficacité du traitement d'attaque sur nos 35 cas est représentée par le tableau n° 1. Sur la colonne de gauche, nous avons noté le numéro des observations, le degré de sévérité initiale de l'hypoplasie apprécié le plus souvent sur les données de la biopsie médullaire et des examens isotopiques (conformément aux conclusions de la publication n° 25 sur les éléments d'appréciation de l'activité érythro - poïetique) , les doses du traitement d'entretien en mg / kg / jour sans parler du problème du type de l'androgène, que nous allons envisager plus loin, la durée du traitement d'entretien, l'âge et le sexe du malade. Pour les observations marquées (+) , a été posé ou suspecté le diagnostic de maladie de Fanconi . Les autres colonnes indiquent le degré d'efficacité sur les diverses lignées d'origine myéloïde du sang circulant, avec pour chaque lignée une appréciation par croix.

Tableau I

- N° de l'observation - Degré de sévérité initialement apprécié (°) - Dose en mg/kg/j et durée du trait. d'attaque - Age et sexe du malade (+) maladie de Fanconi	EFFICACITE DU TRAITEMENT D'ATTAQUE			
	COMPLETE	PARTIELLE		
	sur les 3 lignées	sur les rouges et les plaquettes	sur les rouges et blancs	sur les rouges seulement
n° 1 - sévère . 1 mg/kg/jour 6 mois. 5 ans. Sexe féminin			rouges ++ blancs + plaq. o	
n° 2 - sévère. 1 mg/kg/jour 11 mois. 68 ans. Sexe féminin	rouges ++ blancs + plaq. +			
n° 3 - sévère. 1,5mg/kg/jour 6,5 mois.30 ans. Sexe féminin		rouges ++ blancs o plaq. +		
n° 4 - sévère. 1,5mg/kg/jour 6 mois. 13 ans. Sexe masculin			rouges ++ blancs + plaq. o	
n° 5 - sévère. 0,2 à 0,3 mg/kg/jour. 4 mois. 44 ans. sexe féminin				rouges + blancs o plaq. o
n° 6 - moyenne. 1 à 1,5 mg/kg/jour. 10 mois. 2 ans. sexe masculin			rouges ++ blancs + plaq. o	
n° 7 - moyenne. 2,5 mg/kg/jour. 1 an (résultat en 2-3 mois). 7 ans. sexe féminin. (+)	rouges ++ blancs ++ plaq. ++			
n° 8 - sévère. 1 mg/kg/jour. 12 mois (un arrêt de 2 mois). 23 ans. sexe féminin.	rouges ++ blancs ++ plaq. ++			
n° 9 - sévère. 1 mg/kg/jour. 8 mois. 26 ans. sexe masculin	rouges ++ blancs + plaq. +			
n° 10 -moyenne.1 mg/kg/jour. 12 mois. 7 ans. sexe masculin				rouges + blancs o plaq. o
n° 11- sévère .1 mg/kg/jour. 6 mois. 20 ans. sexe masculin		rouges + blancs o plaq. +		

Tableau I (suite)

- N° de l'observation - Degré de sévérité initialement apprécié (°) - Dose en mg/kg/j et durée du trait. d'attaque - Age et sexe du malade (+) maladie de Fanconi	EFFICACITE DU TRAITEMENT D' ATTAQUE			
	COMPLETE	PARTIELLE		
	sur les 3 lignées	sur les rouges et les plaquettes	sur les rouges et blancs	sur les rouges seulement
n° 12- moyenne. 5 mg/kg/jour. 6 mois. 2 ans. sexe masculin (+)			rouges ++ blancs ++ plaq. o	
n° 13 - moyenne. 0,2mg/kg/jour. 6 mois. 7½ ans. sexe féminin		rouges + blancs o plaq. ++		
n° 14 - moyenne. 2 à 2,5mg/kg/jour. 9 mois. 8 ans. sexe féminin (+)				rouges + blancs o plaq. o
n° 15 - moyenne. 1 mg/kg/jour. 4 mois. 9 ans. sexe féminin			rouges ++ blancs ++ plaq. o	
n° 16 - moyenne. 0,2 mg/kg/jour puis 1 mg/kg/jour puis 2 mg/kg/jour. 24 Mois. 9 ans. sexe masculin		rouges + blancs o plaq. +		
n° 17 - sévère. 2 mg/kg/jour. 7 mois. 2 ans. sexe masculin				rouges + blancs o plaq. o
n° 18 - moyenne. 1,5 mg/kg/jour. 9 mois. 2 ans. sexe féminin				rouges ++ blancs o plaq. o
n° 19 - moyenne. 1,4 mg/kg/jour puis 0,7 mg/kg/jour puis 0,3 mg/kg/jour. 16 mois. 6 ans. sexe féminin (+)				rouges + blancs o plaq. o
n° 20 - moyenne. 2 mg/kg/jour 3 mois (rechute les 3 mois suivants). 4 ans. sexe masculin				rouges ++ blancs o plaq. o
n° 21 - moyenne. 0,3 à 0,4 mg/kg/jour, puis 2 mg/kg/jour. 12 mois. 18 ans. sexe féminin	rouges ++ blancs ++ plaq. ++			
n° 22 - sévère. 3 à 2,5 mg/kg/jour. 7 mois. 5 ans. sexe masculin	rouges ++ blancs ++ plaq. +			

Tableau I (fin)

- N° de l'observation - Degré de sévérité initialement apprécié (°) - Dose en mg/kg/jour et durée du trait. d'attaque - Age et sexe du malade (+) maladie de Fanconi	EFFICACITE DU TRAITEMENT D' ATTAQUE			
	COMPLETE	PARTIELLE		
	sur les 3 lignées	sur les rouges et les plaquettes	sur les rouges et blancs	sur les rouges seulement
n° 23 - sévère. 1 mg/kg/jour. 6 mois. 34 ans. sexe féminin	rouges ++ blancs ++ plaq. ++			
n° 24 - moyenne. 1 puis 2 mg/kg/jour. 9 mois. 64 ans. sexe masculin		blancs ++ blancs o plaq. +		
n° 25 - sévère. 2 mg/kg/jour. 9 mois. 10 ans. sexe masculin	rouges ++ blancs ++ plaq. +			
n° 26 - moyenne. 1,5 à 2 mg/kg/jour. 5 mois. 32 ans. sexe masculin	rouges ++ blancs ++ plaq. +			
n° 27 - moyenne. 1 mg/kg/jour. 5 ans 1/2. 68 ans. sexe masculin				rouges ++ blancs o plaq. o
n° 28 - moyenne. 1 à 1,5 mg/kg/jour. 16 mois. 18 ans. sexe féminin	rouges ++ blancs ++ plaq. ++			
n° 29 - sévère. 1,5 mg/kg/jour. 4 mois. 6 ans. sexe masculin				rouges + blancs o plaq. o
n° 30 - moyenne. 1 mg/kg/jour 15 mois. 34 ans. sexe masculin	normalisation après l'arrêt du traitement		rouges + blancs + plaq. o	
n° 31 - moyenne. 1,5 mg/kg/jour. 11 mois. 26 ans. sexe masculin	passage à une anémie sidéroblastique avec secondairement une myéloblastose partielle			rouges ++ blancs o plaq. o
n° 32 - moyenne. 1 à 1,5 mg/kg/jour, puis 0,2 à 0,5 mg/kg/jour. 15 mois. 73 ans. sexe féminin	rouges ++ blancs ++ plaq. ++			
n° 33 - moyenne. 0,75 mg/kg/jour. 7 mois. 52 ans. sexe féminin		rouges ++ blancs o plaq. +		
n° 34 - sévère. 0,5 mg/kg/jour puis de 2 à 1,5 mg/kg/jour. 9 mois. 67 ans. sexe féminin	rouges ++ blancs + plaq. ++			
n° 35 - moyenne. 1 à 1,5 mg/kg/jour puis 0,2 mg/kg/jour, puis 0,5 mg/kg/jour, puis 1,5 mg/kg/jour. 13 mois. 60 ans. sexe féminin			rouges ++ blancs + plaq. o	

(°) suivant les critères choisis, il y a des variations possibles dans l'appréciation de la sévérité.

L'examen du tableau n° 1 permet d'abord de constater que sur 35 Malades, 12 ont eu une amélioration sur les 3 lignées sanguines, 6 n'ont eu qu'une amélioration sur les rouges et les plaquettes et 7 n'ont eu qu'une amélioration sur les rouges et les blancs. 10 n'ont eu qu'une amélioration sur les rouges. Le cas du malade n° 30 est un peu particulier, car, n'ayant eu à la fin du traitement d'entretien qu'une amélioration sur les rouges et les blancs, il s'est ensuite amélioré sans traitement sur les 3 lignées. Mais dans l'ensemble, on peut estimer à 34% les malades qui ont eu une amélioration sur les 3 lignées, 37% les malades qui ont eu une amélioration sur 2 lignées seulement et 29% les malades qui ont eu une amélioration seulement sur la lignée rouge. On constate d'emblée qu'aucun n'a eu une amélioration sur une autre lignée sans amélioration également sur la lignée rouge.

La durée du traitement d'attaque pour le groupe des 34% varie de 5 à 16 mois (encore que pour 1 cas l'amélioration s'était déjà fait sentir au bout de 3 mois) avec une moyenne de 10 mois. La durée du traitement d'attaque pour le groupe des 37% varie de 4 à 24 mois avec une moyenne de 9 mois. Cette durée pour le groupe des 29% varie de 3 à 16 mois avec une moyenne de 8 mois. La différence entre ces trois moyennes n'est pas très importante. Et quand nous saurons, dans la suite de ce travail qu'un certain nombre des cas qui ne s'étaient améliorés que sur la lignée rouge se sont ensuite aggravés malgré la continuation du traitement, nous pourrons admettre que la prolongation du traitement d'attaque, une fois atteinte une durée suffisante pour obtenir un effet maximum, permet peut-être dans certains cas d'empêcher un retour en arrière (problème à étudier plus loin) mais ne permet en général pas d'obtenir une amélioration supplémentaire des résultats déjà acquis.

On peut s'intéresser également à l'incidence de l'âge du malade et de la gravité initialement estimée de l'hypoplasie sur la réponse au traitement d'attaque.

Dans le groupe ayant eu une amélioration sur les 3 lignées, sous androgénothérapie, on compte 7 cas qui étaient étiquetables initialement de "sévères" sur le plan de la biopsie médullaire et de l'incorporation globulaire du fer_{59} et 5 cas qui étaient étiquetables de "gravité moyenne".

Dans le groupe ayant eu une amélioration seulement sur les rouges et les plaquettes, on en compte 2 "sévères" et 4 "moyens" .

Dans le groupe ayant eu une amélioration sur les rouges et les blancs, on en compte 2 "sévères" et 5 "moyens".

Dans le groupe ayant eu une amélioration sur les rouges seulement, on en compte 3 "sévères" et 7 "moyens"

L'examen du tableau n° 1, montre qu'en ce qui concerne l'importance des améliorations sur chaque lignée appréciée en croix les cas dits sévères ne paraissent pas défavorisés. (°)

Au total, l'existence d'une érythropoïèse objectivement très diminuée au départ, ne semble pas avoir d'incidence nette sur le pronostic en ce qui concerne les résultats du traitement d'attaque. Au contraire, dans les cas ayant réagi partiellement au traitement, on trouve ici plus de cas initialement d'intensité moyenne que de cas initialement sévères.

Encore faut-il remarquer que dans les cas dits d'intensité moyenne, nous avons intégré nos 5 cas de maladies de Fanconi affirmées ou supposées, et que ces 5 cas n'ont eu qu'une amélioration partielle sous androgènes. Les supprimer conduirait à diminuer le déséquilibre constaté ici entre le nombre de cas "sévères" et le nombre de cas "moyens" dans les formes à amélioration partielle.

(°) L'adjonction aux cas dits "sévères" du cas n° 7 ne ferait que renforcer cette opinion.

En ce qui concerne l'influence de l'âge sur l'efficacité du traitement d'attaque, on peut constater que, pour ce qui est des nôtres, les cas à amélioration sur les 3 lignées concernent des sujets dont l'âge varie entre 5 ans et 73 ans, l'âge moyen étant de 32 ans. En ce qui concerne les sujets ayant seulement une amélioration sur les rouges et les plaquettes, leur âge varie entre 9 ans et 76 ans avec une moyenne de 42 ans. En ce qui concerne les sujets dont l'amélioration n'a porté que sur les rouges et les blancs, leur âge varie entre 2 ans et 60 ans avec une moyenne de 18 ans. En ce qui concerne les sujets dont l'amélioration n'a porté que sur les rouges, leur âge varie entre 2 et 68 ans, avec une moyenne de 17 ans. On peut donc conclure, jusqu'à preuve du contraire, que les améliorations complètes surviennent chez des sujets plus âgés que les améliorations partielles, sauf pour les améliorations sur les rouges et les plaquettes seulement, où la moyenne d'âge est même plus élevée que pour les améliorations complètes. Mais dans chacun de ces groupes, on peut trouver des sujets de plus de 60 ans ou de moins de 6 ans.

Nous n'avons pas trouvé de sujet de moins de 4 ans dans les groupe "efficacité complète" et "efficacité sur les rouges et les plaquettes". Il faudrait, bien entendu, un nombre de malades plus important pour conclure sur ces constatations.

En ce qui concerne l'efficacité relative de l'hormone mâle et des androgènes de synthèse moins virilisants dans le traitement d'attaque, il est difficile de répondre avec précision en l'absence d'une étude systématique sur un nombre de cas suffisants et avec des groupes tirés au hasard. Dans le tableau n° 2, sont représentés le nombre de cas de chacun des quatre types d'efficacité du traitement d'attaque, en distinguant les malades traités par l'hormone mâle et les malades traités par des androgènes de synthèse. Dans quelques observations, les deux types de traitements ont été donnés pendant la période d'attaque. Nous n'avons alors retenu que le traitement administré le plus longtemps, ou le traitement administré à plus de 1 mg/kg/jour.

Tableau n° 2

Type d'efficacité du traitement d'attaque	Cas traités par l'hormone mâle	Cas traités par les androgènes de synthèse
Efficacité sur les 3 lignées	6	6
Efficacité sur les rouges et les plaquettes	3	3
Efficacité sur les rouges et les blancs	5	2
Efficacité sur les rouges seuls	2	8

Au total, nous avons pour les cas améliorés sur les 3 lignées, 6 cas traités par l'hormone mâle et 6 traités par les androgènes de synthèse. Pour les cas améliorés sur deux lignées ou sur la lignée rouge seulement, nous en avons 10 traités par l'hormone mâle et 13 traités par les androgènes de synthèse. En ce qui concerne le plus grand nombre de cas traités par les androgènes de synthèse, dans la catégorie à efficacité uniquement sur la lignée rouge, il est impossible de conclure en l'absence de randomisation. De toutes façons, l'examen des cas où différents types de traitements androgéniques se sont succédés, qu'il s'agisse du traitement d'attaque ou du traitement d'une

rechute ou d'une aggravation, donne l'impression que l'hormone mâle et les androgènes moins virilisants ont en gros la même efficacité sur l'hématopoïese à condition d'être administrés à dose convenable. Si un produit d'un type est inefficace, un produit d'un autre risque bien de l'être aussi. Nous voyons par exemple, que dans l'observation n° 4 qui s'est aggravée secondairement sous un traitement à bonne dose, le changement d'androgène n'a pas changé l'évolution. Dans l'observation n° 9, à la deuxième rechute, on a essayé 5 mois de Stanozolol à 1mg/kg/jour puis 10 mois de Méthyl testostérone en glossettes à 1,5 mg puis 2 puis 4 mg/kg/jour sans succès.

O O

O

Une première conclusion peut être tirée de l'étude des effets du traitement d'attaque sur nos 35 cas d'insuffisance médullaire quantitative. Nous retrouvons des notions déjà fortement établies, à savoir que le traitement androgénique doit être administré pendant plusieurs mois, au moins 3, plus ou moins longtemps selon les cas, et à des doses correctes, au moins de 1 mg/kg/jour. L'hormone mâle et les dérivés androgéniques de synthèse moins virilisants semblent avoir à peu près la même action bénéfique.

Nous avons cherché à savoir si la continuation du traitement, une fois obtenue une amélioration nette, pouvait permettre d'améliorer encore les résultats. L'étude de nos cas conduit à penser que pour chaque malade existe un degré d'efficacité sur les lignées circulantes d'origine myéloïde qui ne peut pas être dépassé en général par la prolongation du traitement d'attaque. L'étude de quelques cas particuliers en ce qui concerne le traitement des rechutes ou la prolongation du traitement à doses dégressives, montrera qu'il existe peut-être quelques exceptions à cette règle. Mais un surplus d'amélioration, très partiel d'ailleurs, ne contredit pas la notion d'un maximum d'efficacité impossible à dépasser. Il suffit de considérer qu'il ne s'agissait que d'une continuation du traitement d'attaque et d'admettre que, par définition, celui-ci dure jusqu'à l'effet maximum. Pour chaque cas, on aura soit, une amélioration des trois lignées, soit une amélioration partielle portant sur les rouges et les plaquettes, sur les rouges et les blancs ou sur les rouges seulement. Les pourcentages de ces

diverses catégories ont été précisés en ce qui concerne notre étude. Il n'y a en tout cas jamais d'amélioration de la lignée granuleuse ou de la lignée plaquettaire sans amélioration de la lignée rouge.

L'importance de l'atteinte initiale quantitative de la moelle étant appréciée le plus souvent sur les données de la biopsie médullaire et sur le chiffre de l'incorporation globulaire du fer_{59}, en tenant compte dans quelques cas de l'importance de la pancytopénie, il n'est pas apparu de corrélation nette entre la sévérité de cette atteinte initiale et la qualité de l'amélioration obtenue par le traitement d'attaque. Au contraire, il y avait plus de cas "moyens" dans les améliorations partielles, mais les cas de maladie de Fanconi, qui n'ont eu que des améliorations partielles étaient classés dans les cas "moyens" selon nos critères. (°)

En ce qui concerne le rôle de l'âge du malade, il nous a semblé que les améliorations complètes survenaient chez des sujets en moyenne plus âgés, et que les améliorations partielles survenaient chez des sujets plus jeunes, sauf pour l'amélioration sur les rouges et les plaquettes, qui survenait chez des malades en moyenne encore un peu plus âgés que ceux à amélioration complète.

De toutes façons, toutes ces études n'ont porté que sur un nombre limité de cas et les études ultérieures apporteront peut-être des renseignements supplémentaires. Elles permettront peut-être d'apporter des rectifications à des notions préalablement établies.

(°) En fait, les critères d'appréciation de la sévérité au début ont un caractère arbitraire et même subjectif et, en l'absence de données suffisamment bien définies, l'étude des résultats est encore plus imppécise.

0 0

0

Notre étude a en fait surtout pour but de tenter de préciser le pronostic à long terme des insuffisances médullaires quantitatives initialement améliorées par l'androgénothérapie.

Nous aurons à traiter successivement un certain nombre de problèmes. Nous étudierons le problème de la fréquence, du type et de la gravité des rechutes à l'arrêt du traitement et de la réponse de ces rechutes à la reprise du traitement.

Nous étudierons également la possibilité d'aggravation secondaire sous traitement, la possibilité de stabilisation après arrêt du traitement, le problème de la nécessité dans certains cas d'un traitement d'entretien.

Pour étudier le problème des rechutes à l'arrêt du traitement, nous sommes bien sûr amenés à n'utiliser que les observations où le traitement a été arrêté pendant un intervalle de temps suffisant, sans reprise rapide (en dehors d'un cas de rechute), que cet arrêt ait suivi une diminution progressive du traitement ou qu'il ait été brutal, survenant à la fin d'un traitement d'attaque efficace. C'est le cas des observations n° 1, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 19, 23, 24, 28, 30, 31, 32, 33, 34 et 35. Il y a donc 18 observations à retenir. L'efficacité du traitement d'attaque dans ces formes est donnée dans les résumés d'observations et dans le tableau n° 1. Il en est de même des renseignements concernant la dose et la durée du traitement d'attaque, l'âge et le sexe des malades, et la sévérité, estimée initialement, de l'insuffisance médullaire.

L'observation n° 31 entre bien dans le cadre de celles où il y a eu un arrêt de l'androgénothérapie. Mais ce cas, nous l'avons déjà dit, s'est présenté, dès l'époque de l'arrêt du traitement, comme une anémie sidéro - blastique, avec, secondairement, une myéloblastose partielle. Ce malade pose donc des problèmes très particuliers, et nous en reparlerons de toutes façons dans la partie de ce travail consacrée aux études enzymologiques sur 6 cas d'hypoplasie. Dans un certain nombre d'observations, s'est produit une première rechute après un premier arrêt du traitement androgénique. Il s'agit des 11 observations suivantes : 1, 3, 6, 8, 9, 11, 19, 23, 24, 33 et 35.

Dans le tableau n° 3, nous présentons pour chacune de ces 11 observations : le type de la rechute, par rapport au tableau hématologique initial, le moment de sa survenue après le premier arrêt de l'androgénothérapie, les modalités du traitement et l'efficacité de celui-ci.

Tableau n° 3

N° de l'observation	Type de la première rechute par rapport au tableau hématologique initial		Moment de la survenue de la 1ère rechute après le 1er arrêt de l'androgénothérapie	Modalités et efficacité du traitement androgénique de la première rechute, efficacité sur les rouges(R), les blancs(B) et les plaquettes (Pl.)
	Identique	Différent		
1	+		10 mois	Stanozolol=0,2mg/kg/j pendant 9 mois. R = ++ B = o Pl= o
3	+		4 mois	Oxymétholone=0,4mg/kg/j pendant 2 mois suivi par la Noréthandrolone 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 12 mois R = ++ B = + Pl= o(+ après 6 mois de Stanozolol à 1 à 0,66 mg/kg/j)
6		Baisse des rouges, les blancs se maintiennent	7 semaines	Noréthandrolone=2mg/kg/j pendant 3 mois ou plus R = o B = o Pl= o Décès

Tableau n° 3 (suite)

N° de l'observation	Type de la première rechute par rapport au tableau hématologique initial		Moment de la survenue de la 1ère rechute après le 1er arrêt de l'androgénothérapie	Modalités et efficacité du traitement androgénique de la première rechute, efficacité sur les rouges(R), les blancs(B) et les plaquettes (Pl.)
	Identique	Différent		
8	+		4 mois	Noréthandrolone=1mg/kg/j R = + B = + Pl=o
9	+		7 mois	Stanozolol=0,2mg/kg/j pendant 11 mois R = + B = + Pl= o
11		simple baisse de 1,5 de l'hémoglobine.Plaq. maintenues	1 an	Noréthandrolone=0,3mg/kg/j pendant 1 an R = + B = o Pl= o (se sont maintenues avec une baisse transitoire)
19	+		4 mois	Oxymétholone=2,5mg/kg/j pendant 10,5 mois R = ++ B = o Pl.= o
23		sur rouges et plaq.	1 an	Méthyl-testostérone en glossettes à 1,5mg/kg/j. En 2 mois : R = ++ Pl= ++ Les blancs se sont maintenus.

Tableau n° 3 (fin)

N° de l'observation	Type de la première rechute par rapport au tableau hématologique initial		Moment de la survenue de la 1ère rechute après le 1er arrêt de l'androgénothérapie	Modalités et efficacité du traitement androgénique de la première rechute, efficacité sur les rouges(R), les blancs(B) et les plaquettes (Pl.)
	Identique	Différent		
24	+		13 mois	Noréthandrolone 1mg/kg/j pendant 2 mois puis phényl-propionate de 19-nor-androsténolone = 0,1 mg/kg/j pendant 6 mois puis oxymétholone à 0,6 mg/kg/j pendant 3 mois R = ++ B = + (ultérieurement après baisse des doses) Pl.= +
33	+		5 mois 1/2	Méthyl testostérone en glossettes = 0,75 mg/kg/j pendant 1 mois puis Noréthandrolone à 1,5 mg/kg/j pendant 8 mois R = ++ B = o Pl= o
35		partielle sur les rouges	5 mois	Acétate de 1-Méthyl-Δ_1-androsténolone à 1,5 mg/kg/j en 2 mois et demi R = ++ Stabilité des blancs et des plaquettes

Sur les 18 observations pour lesquelles un premier arrêt du traitement s'est produit, un cas a donc changé d'aspect clinique vers l'anémie sidéroblastique avec secondairement une myéloblastose partielle et 11 cas ont rechuté dans des délais variant entre 7 semaines et 13 mois avec une moyenne de 7 mois. La rechute a eu un aspect identique au tableau initial dans 7 cas. Elle a eu un aspect plus partiel et donc moins grave que le tableau initial dans 4 cas.

Le traitement de la rechute a été fait, dans l'ensemble, à une dose de plus de 1 mg/kg/jour pour les observations n° 3, 6, 8, 19, 23, 33 et 35.

Pour le n° 3, on a eu une amélioration complète sur les 3 lignées (l'amélioration sur la lignée plaquettaire s'étant faite après une continuation du traitement pendant 6 mois à moindre dose : voir remarque faite plus haut sur le bénéfice éventuel retiré d'une prolongation du traitement d'entretien).

Pour le n° 6, il n'y a eu aucun effet, et le malade est décédé en 3 mois.

Pour le n° 8 l'amélioration a été complète.

Pour le n° 19 (où a été porté le diagnostic de maladie de Fanconi), l'amélioration a porté uniquement sur les rouges, mais pour le traitement d'attaque également.

Pour le n° 23, l'amélioration s'est complétée.

Pour le n° 33, on a eu une amélioration sur les rouges et les plaquettes comme initialement.

Pour le n° 35, la rechute n'avait été que partielle et l'amélioration s'est recomplétée après la reprise du traitement.

Donc, quand le traitement de la rechute a été fait à bonne dose, dans un cas le malade est décédé malgré le traitement, et dans 6 cas on a obtenu un résultat au moins aussi bon que pour le traitement d'attaque. Dans les observations n° 3 et 24 , l'effet de la reprise du traitement a même été meilleur que celui du traitement d'attaque.

Le traitement de la rechute a été fait, dans l'ensemble, à une dose inférieure à 1 mg/kg/jour pour les observations n° 1, 9, 11 et 24.

Pour l'observation n° 1, l'effet a été plus partiel que pour le traitement d'attaque. Pour l'observation n° 9, l'action a été aussi, moins complète.

Pour l'observation n° 11, la rechute avait été partielle sur les rouges seulement et la reprise du traitement à moindre dose a fait remonter l'hémoglobine au niveau où l'avait maintenue le traitement d'attaque.

Pour l'observation n° 24, la dose avait été pendant 2 mois de 1 mg/kg/jour, puis inférieure pendant les 9 mois suivants. Le résultat est aussi bon que celui du traitement d'attaque. Bien plus, on verra les blancs (non influencés par le traitement d'attaque) s'améliorer après les 11 mois du traitement de la rechute, ultérieurement, après une baisse des doses.

Si tant est qu'on puisse tirer une conclusion sur 4 cas, on voit que la reprise du traitement à dose inférieure à 1 mg/kg/jour peut produire un effet identique au traitement d'entretien, elle peut produire également un effet plus partiel.

En ce qui concerne la durée du traitement de la première rechute, dans les cas traités à moindre dose, elle a été entre 9 et 13 mois avec une moyenne de 11 mois. Dans les cas traités à bonne dose, (où la durée du traitement est connue et où il a été efficace), la durée a été de 2,5

à 20 mois avec une moyenne de 8,8 mois (cette moyenne descend à 7,6 mois si l'on compte une durée de 14 mois pour l'observation n° 3, où un complément d'action a été vu après une prolongation du traitement à moindre dose).

Le traitement semble un peu plus court à la dose supérieure à 1 mg/kg/jour, mais le nombre de cas semble insuffisant pour conclure. De toutes façons, la différence entre les deux durées, si elle existe, est peu importante.

Parmi les 18 malades chez lesquels un premier arrêt de l'androgénothérapie a été effectué, nous en avons déjà étudié 12 dont les 11 rechutes.

Il reste les observations n° 5, 13, 28, 30, 32 et 34 dont nous n'avons pas encore parlé.

La malade n° 5 n'avait pas rechuté, 5 mois après l'arrêt du traitement, mais elle a ensuite été perdue de vue, si bien que le recul est insuffisant.

Chez le malade n° 13, il n'y a pas eu de rechute, mais le recul connu après l'arrêt du traitement n'est que de 3 mois.

Chez le malade n° 28, il n'y a pas eu de rechute un mois après l'arrêt du traitement.

Donc, pour ces trois derniers malades, le recul est insuffisant. Il est prévu d'essayer d'en reprendre au moins certains, dans une publication ultérieure, avec un recul, alors plus important.

En ce qui concerne l'observation n° 30, après l'arrêt du traitement d'attaque qui n'avait réussi à obtenir qu'une action modérée et partielle sur les rouges et les blancs, on va assister en moins d'un an à une normalisation des globules blancs et des polynucléaires neutrophiles et à une montée des plaquettes aux environs de 100.000/mm3.

Cette amélioration se maintient 5 ans après le début de la maladie et presque 4 ans après l'arrêt du traitement. Il s'agit du seul malade de notre série pour lequel le recul est suffisant pour pouvoir envisager la possibilité d'une guérison.

En ce qui concerne l'observation n° 32, 17 mois après l'arrêt du traitement d'attaque, s'est produit une rechute sur les plaquettes et une rechute très modérée sur les rouges ayant justifié une seule transfusion, mais n'ayant pas entraîné la reprise de l'androgénothérapie. En fait, la rechute sur les rouges n'est pas encore prouvée et on ne peut encore retenir que la baisse des plaquettes.

En ce qui concerne l'observation n° 34, 10 mois après l'arrêt des androgènes, il n'y a toujours pas de rechute sur les rouges et les blancs, mais le chiffre des plaquettes a baissé à 40.000 (au dernier examen).

L'étude des 18 cas chez lesquels l'androgénothérapie a été stoppée une première fois (suffisamment longtemps, ou jusqu'à une rechute), ne sera terminée que lorsque nous aurons étudié le devenir des 10 cas, chez lesquels la reprise du traitement, rendue nécessaire par une rechute, a produit une nouvelle amélioration de l'état hématologique. Il s'agit des observations n° 1, 3, 8, 9, 11, 19, 23, 24, 33 et 35.

Dans cinq de ces observations, un deuxième arrêt de l'androgénothérapie a été effectué. Il s'agit des observations 1, 3, 9, 33 et 35.

Pour l'observation n° 1, un nouvel arrêt des androgènes (alors qu'une dose de 2 mg/semaine de Stanozolol était suffisante pour maintenir le chiffre des rouges, seule lignée améliorée par le traitement de la rechute) va produire en 3 mois une nouvelle rechute sur les rouges qui obligera à reprendre le Stanozolol à 6 mg/semaine.

Pour l'observation n° 3, un nouvel arrêt des androgènes produit en 4 mois une rechute sur les rouges et les blancs, mais pas sur les plaquettes. 5 mois de Stanozolol à 1 mg/kg/jour vont produire une amélioration sur les rouges et les blancs, tandis que les plaquettes, qui n'avaient pas baissé, vont monter légèrement.

Dans l'observation n° 9, un nouvel arrêt du traitement (alors que l'amélioration était très partielle sur les rouges et les blancs) va reconduire à un tableau d'une gravité semblable à celle du début de la maladie. La reprise du Stanozolol et de la Méthyl testostérone à bonne dose pendant 13 mois 1/2 sera un échec et le malade va décéder dans un tableau hémorragique.

Dans l'observation n° 33, 3 mois après un nouvel arrêt de l'androgénothérapie, on constate un retour à un état identique à celui du début de la maladie. 7 mois 1/2 d'un traitement par 1,5 mg/kg/jour d'acétate de 1 Méthyl - Δ_1 - androsténolone va permettre d'obtenir un effet identique à celui du traitement d'attaque et du premier traitement de rechute, c'est-à-dire : R = ++; B = o ; Pl. = +. Ultérieurement, 2 mois après une baisse de la dose à 0,5 mg/kg/jour (en moyenne), l'amélioration s'est à peu près maintenue et la malade sera vue ultérieurement.

Dans l'observation n° 35, l'amélioration sur les rouges et les blancs se maintient 9 mois après un nouvel arrêt du traitement (les plaquettes n'avaient pas été influencées par le traitement d'attaque et la rechute après le premier arrêt du traitement n'avait intéressé que les rouges.).

Il nous reste à étudier parmi les 18 malades chez lesquels il y a eu un arrêt réel de l'androgénothérapie, ceux chez lesquels, la reprise du traitement rendue nécessaire par une rechute, a produit une nouvelle amélioration hématologique, mais chez lesquels il n'y a pas eu de deuxième arrêt du traitement. Il s'agit donc des observations n° 8, 11, 19, 23 et 24.

En ce qui concerne l'observation n° 8, l'androgénothérapie a été diminuée très progressivement après la deuxième amélioration, et la numération formule sanguine est normale en février 1970, sous 0,035 mg/kg/jour de Noréthandrolone. 5 ans et demi se sont passés depuis le début du traitement.

En ce qui concerne l'observation n° 11, il n'y a pas eu de deuxième arrêt de l'androgénothérapie et un an après la reprise du traitement par 0,3 mg/kg/jour de Noréthandrolone, l'hémoglobine se maintient à 11,75 g / 100 cc, les plaquettes à 120.000/mm3 et les globules blancs à 3.600-3.800/mm3 avec 39% de polynucléaires neutrophiles. Le recul est de 6 ans depuis le début de la maladie et de 5 ans depuis le début de l'androgénothérapie.

En ce qui concerne l'observation n° 19, après l'amélioration entraînée par la reprise du traitement, l'oxymétholone a été baissée progressivement. Un mois et demi après 0,5 mg/kg/jour d'oxymétholone, le chiffre des rouges reste bon (4.000.000 avec 12 g/100 cc d'hémoglobine), mais les blancs et les plaquettes ne sont toujours pas influencés ; des manifestations hémorragiques se précisent et l'enfant décède, presque 4 ans après le début apparent de la maladie et 3 ans 3 mois après le début de l'androgénothérapie. Nous précisons qu'il s'agissait d'une maladie de Fanconi.

En ce qui concerne l'observation n° 23, après l'amélioration produite par la reprise du traitement, les androgènes ont été baissés progressivement. En mars 1970, la rémission se poursuit et la numération globulaire formule sanguine est à peu près normale alors que la malade ne prend qu'une glossette à 25 mg de Méthyl testostérone, 5 jours par mois, ce qui

correspond, en moyenne, à une dose de 0,08 mg/kg/jour. Le recul est de 6 ans depuis le début apparent de la maladie et de 5 ans depuis le début de l'androgénothérapie.

En ce qui concerne l'observation n° 24, après l'amélioration sur les 3 lignées provoquée par la reprise du traitement après l'arrêt, les androgènes seront baissés progressivement. Sous 0,1 à 0,2 mg/kg/jour d'Oxymétholone, les globules rouges et blancs se maintiennent, mais les plaquettes retombent aux alentours de 50.000/mm3 expliquant un épisode comateux régressif. Le recul est maintenant de presque 5 ans depuis le début apparent de la maladie et de 4 ans depuis le début de l'androgénothérapie.

O O
O

Il est maintenant possible de faire une étude d'ensemble de ces 18 cas d'insuffisance médullaire idiopathique quantitative chez lesquels une amélioration a été obtenue par le traitement d'attaque et chez lesquels un arrêt véritable de l'androgénothérapie a été effectué, que le traitement ait été diminué progressivement au préalable, ou que l'interruption se soit produite à bonne dose. Nous avons vu un cas particulier (n° 31) où l'aspect a été au moment de l'arrêt du traitement, celui d'une anémie sidéroblastique avec secondairement une myéloblastose partielle. On peut bien sûr considérer qu'il s'agissait d'une maladie particulière. Mais ce malade avait pourtant été considéré au départ comme une insuffisance médullaire idiopathique, le terme idiopathique marquant bien entendu notre ignorance sur l'étiologie et sur l'unicité ou la multiplicité des entités répondant à cette dénomination. Ce malade sera rediscuté plus loin à la lumière des études enzymologiques.

Pour six malades, il n'y a pas eu de rechute (n° 5, 13, 28, 30, 32, 34). Pour 3 d'entre eux (n° 5, 13 et 28), le recul après l'arrêt est beaucoup trop court pour que l'on puisse conclure. Pour l'un d'entre eux (n° 30) on peut envisager la possibilité d'une normalisation définitive de la numération globulaire formule sanguine. Cette normalisation s'est complétée après l'arrêt du traitement et le recul après l'arrêt est maintenant de presque 4 ans. C'est le seul malade, sur nos 35, pour lequel l'éventualité d'une guérison apparente peut être avancée avec des arguments suffisants.(°)

Pour les observations n° 32 et 34, on ne constate qu'une rechute partielle n'ayant pas nécessité encore la reprise du traitement, avec un recul de 17 mois dans un cas et de 10 mois dans l'autre, après l'arrêt. Si nous considérons que nous avons observé des rechutes, un an après l'arrêt des androgènes, nous voyons qu'une aggravation supplémentaire est encore possible chez ces malades.

Il nous reste donc 11 cas sur 18 (sur 15 si nous éliminons momentanément les 3 cas où le recul est encore nettement insuffisant) où s'est produit une rechute qui a entrainé la reprise de l'androgénothérapie. Il s'agit des observations n° 1, 3, 6, 8, 9, 11, 19, 23, 24, 33, 35. Parmi ces 11 cas, l'un d'entre eux, le n° 6 est décédé malgré la reprise du traitement. Pour les 10 autres, nous avons constaté, après cette reprise, une amélioration, au moins aussi bonne que celle donnée par le traitement d'attaque dans 8 cas (n° 3, 8, 19, 23, 33, 35, 11, 24), moins bonne dans 2 cas (n° 1 et 9) (dans ces deux derniers cas, le traitement de la reprise a été fait à moins de 1 mg/kg/jour, alors que le traitement d'attaque avait été fait à bonne dose).

Parmi ces 10 cas à nouveau améliorés par la reprise du traitement, 5 ont eu un nouvel arrêt de l'androgénothérapie (n° 1, 3, 9, 33 et 35). Parmi ces derniers, 4 (n° 1, 3, 9 et 33) ont à nouveau rechuté et se sont à nouveau améliorés à la reprise du traitement . Le 5è (n° 35) n'a pas encore rechuté 9 mois après le deuxième arrêt, alors qu'il avait rechuté

(°) Encore faut-il dire que, chez ce malade, le chiffre des plaquettes, à peine supérieur à 100.000/mm3, est tout de même inférieur à 150.000/mm3.

5 mois après le premier arrêt. L'éventualité reste possible d'une stabilisation définitive après le traitement d'une première rechute. Le recul est encore insuffisant, mais cette éventualité est relatée dans l'article de Messieurs L. SANCHEZ-MEDAL et collaborateurs (38).

Les 5 autres cas, parmi les 10 améliorés par une reprise du traitement (n° 8, 11, 19, 23 et 24) sont restés stabilisés sous un traitement d'entretien allant de 0,035 mg/kg/jour à 0,5 mg/kg/jour. Mais le n° 19 stabilisé uniquement sur les rouges, a vu se préciser un syndrome hémorragique et est décédé sans que l'on connaisse les circonstances exactes du décès. Le recul depuis le début des maladies est ici de 3 à 6 ans avec une moyenne de 5 ans.

En définitive, à l'étude des 18 cas où un traitement efficace a été ensuite arrêté, il apparait que la guérison apparente, si elle est possible, semble rare et que la rechute se produit habituellement à l'arrêt du traitement. La notion de la nécessité d'un traitement d'entretien s'impose souvent. Celui-ci peut être à dose très faible. Dans certains cas, la dose étant très faible, on peut bien sûr se demander si un nouvel arrêt du traitement s'accompagnerait vraiment d'une nouvelle rechute. Des études ultérieures seront nécessaires pour préciser ce point, mais dans l'ensemble on est obligé de considérer, jusqu'à preuve du contraire, que bien souvent, une dose seuil d'androgénothérapie doit être continuée.

O O

O

Ces impressions plutôt pessimistes vont être renforcées quand nous aurons étudié 17 autre cas d'insuffisance médullaire idiopathique. Dans ces 17 autres cas, l'androgénothérapie n'a pas été arrêtée, ou très momentanément. Il s'agit des observations n° 2, 4, 7, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 26, 27 et 29.

Parmi ces 17 observations, nous parlerons rapidement de 5 pour lesquelles l'amélioration apportée par le traitement d'attaque s'est maintenue, mais où le recul est insuffisant : il s'agit des observations n° 12, 14, 15, 18 et 21.

Dans l'observation n° 12, l'amélioration sur les rouges et les blancs apportée par le traitement d'attaque (à 5 mg/kg/jour) a été maintenue par 6 mois de Méthyl testostérone en glossettes à 1 mg/kg/jour, puis le malade a été perdu de vue, 17 mois après le début de sa maladie, 12 mois après le début du traitement.

Pour les observations n° 14 et 15, on est encore à la fin du traitement d'attaque. Il en est de même pour l'observation n° 18.

Pour l'observation n° 21, l'amélioration sur les 3 lignées apportée par le traitement d'attaque (à 2 mg/kg/jour de Méthyl testostérone en glossettes) se maintient 4 mois plus tard, mais à un moment où la Méthyl testostérone est encore administrée à 1 mg/kg/jour.

Nous mettons à part l'observation n° 22 où le traitement a été continué à bonne dose après un traitement d'attaque de 7 mois qui avait entraîné une amélioration sur les 3 lignées snaguines. Les doses de Méthyl testostérone en glossettes qui étaient de 2,5 à 3 mg/kg/jour pendant le traitement d'attaque vont être ensuite baissées progressivement. L'amélioration se maintient 8 mois après la fin du traitement d'attaque, mais la dose de Méthyl testostérone est encore supérieure à 1 mg/kg/jour. Un recul plus important, après éventuellement une nouvelle diminution des doses est donc encore nécessaire.

Dans 5 observations, les doses d'androgènes ont été baissées progressivement à des doses inférieures à 1 mg/kg/jour. Il s'agit des observations n° 2, 16, 25, 26 et 27.

Dans l'observation n° 2, un traitement d'attaque de 11 mois avait permis une amélioration sur les 3 lignées. Les doses de Noréthandrolone, initialement à 1 mg/kg/jour vont être ensuite diminuées progressivement.

13 mois après la fin du traitement d'attaque, le malade est à 0,33 mg/kg/jour de Noréthandrolone. L'amélioration se maintient sur les rouges et les blancs, mais les plaquettes sont redescendues à 55.000/mm3.

Dans l'observation n° 16, le traitement d'attaque avait permis d'obtenir une amélioration sur les rouges et les blancs. Une baisse de la Noréthandrolone à 0,66 mg/kg/jour pendant 4 mois, va produire une rechute sur les rouges, avec une reprise des transfusions. Une remontée des doses à 1 mg/kg/jour pendant un mois puis 2 mg/kg/jour depuis 6 mois maintenant, n'a amélioré que très partiellement les rouges. Les transfusions sont encore nécessaires quoique espacées (Il s'agit d'un cas de maladie de Fanconi).

Dans l'observation n° 25, un traitement d'attaque de 9 mois par la Méthyl testostérone en glossettes, a permis une amélioration sur les 3 lignées. Les doses vont être ensuite baissées progressivement. Un an environ après la fin du traitement d'attaque, et sous 0,1 mg/kg/jour de Noréthandrolone, les blancs et les rouges se maintiennent, mais les plaquettes sont descendues à 50.000/mm3.

Dans l'observation n° 26, un traitement d'attaque par la Noréthandrolone à 1,5 à 2 mg/kg/jour pendant 5 mois va permettre une amélioration sur les 3 lignées. Les doses vont être baissées progressivement. Le 11.12.69, après 20 mois à 0,15 mg/kg/jour de Noréthandrolone, on constate une baisse relative des polynucléaires. Précédemment, les plaquettes qui étaient montées entre 110.000 et 150.000/mm3 après un traitement à environ 1 mg/kg/jour, étaient redescendues à 40.000/mm3 sous 0,45 mg/kg/jour . Le 11.12.69, le recul est de 3 ans et demi depuis le début de la maladie et de 3 ans 4 mois depuis le début de l'androgénothérapie.

Dans l'observation n° 27, une amélioration sur les rouges seuls a été entraînée par un traitement d'attaque de 5 mois et demi de Stanozolol à 1 mg/kg/jour. La baisse des doses à 0,75 mg/kg/jour (de Noréthandrolone) est suivie d'une baisse de l'hémoglobine avec stabilisation de son chiffre à 8,75 g/100 cc. Trois mois après que la dose de Noréthandrolone ait été remontée à 1 mg/kg/jour il n'y a toujours que 8,75 g/100 cc d'hémoglobine (sans transfusion).

L'étude des cas précédents, montre, quand le recul est suffisant et quand les doses sont baissées au-dessous de 1 mg/kg/jour, la survenue d'une rechute plus ou moins grave. La remontée des doses, quand elle a eu lieu, a provoqué dans un cas une nouvelle amélioration mais insuffisante, dans l'autre n'a eu aucune action au bout de 3 mois. Encore plus défavorables sont les cas où la prolongation de l'androgénothérapie à une bonne dose, supérieure ou égale à 1 mg/kg/jour, n'empêche pas une aggravation de l'état du malade. Il s'agit des 6 observations n° 4, 7, 10, 17, 20 et 29.

Dans l'observation n° 4, l'amélioration avait initialement porté sur les rouges et les blancs. Les androgènes ont été arrêtés pendant 3 semaines, puis repris sans rechute à 1 mg/kg/jour pendant 4 mois, puis à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 mois, puis à 2 mg/kg/jour pendant 6 mois, puis à 1,5 mg/kg/jour pendant 5 mois, puis à 0,2 mg/kg/jour pendant 9 mois puis à 1 mg/kg/jour pendant 8 mois, puis à 2 mg/kg/jour. L'évolution sera marquée chez ce malade par l'aggravation sous de bonnes doses d'androgènes du chiffre des globules rouges et des polynucléaires, la reprise des transfusions et le décès après 4 ans 3 mois de traitement (4 ans 8 mois après le début apparent de la maladie).

Dans l'observation n° 7 (maladie de Fanconi), un traitement de un an par 2,5 mg/kg/jour d'Oxymétholone a permis une amélioration sur les 3 lignées. Ultérieurement, l'Oxymétholone est encore à 1,5 mg/kg/jour quand survient une chute des plaquettes puis des rouges et le décès par hémorragies profuses, malgré une remontée de l'Oxymétholone à 3,9 mg/kg/jour pendant presque 6 mois. Le décès est survenu presque 4 ans après le début de la maladie et 3 ans et demi après le début du traitement androgénique.

Dans l'observation n° 10, une amélioration partielle sur les rouges avait été obtenue par la Méthyl testostérone en glossettes à 1 mg/kg/jour pendant plus d'un an. Le malade va décéder d'un syndrome septicémique avec collapsus après environ 2 ans d'évolution et après 13 mois 3 semaines de traitement.

Dans l'observation n° 17, 7 mois de Noréthandrolone à 2 mg/kg/jour ont produit une amélioration seulement partielle sur les rouges, dans le sens que les transfusions ont été seulement espacées. Dès la fin du traitement d'attaque, l'hémoglobine est retombée et les transfusions sont redevenues nécessaires. L'augmentation des doses à 3 puis à 4 mg/kg/jour, n'a pas empêché la situation de se dégrader et l'enfant est décédé le 6.3.70 d'une hémorragie cérébro-méningée, donc après 21 mois d'évolution et après 17 mois de traitement.

Dans l'observation n° 20, un traitement de 3 mois deNoréthandrolone à 2 mg/kg/jour a produit une amélioration sur les rouges. Le traitement d'attaque étant continué à la même dose, on a assisté dans les deux mois suivants à une chute de l'hémoglobine à 7 g. On a évoqué le rôle éventuel d'une infection intercurrente. Le traitement est continué. Le recul est encore insuffisant, mais de toutes façons, cette observation montre bien la possibilité d'une aggravation secondaire, après amélioration, en plein traitement d'attaque.

Dans l'observation n° 29, un traitement d'attaque par la Noréthandrolone à 1,5 mg/kg/jour produit en 4 mois une amélioration partielle sur les rouges. Le traitement a été continué jusqu'à des doses de 3 mg/kg/jour et malgré ces doses, l'état de l'enfant ne s'est guère amélioré, avec, au contraire, des phases d'aggravation marquées par des hémorragies, une baisse des plaquettes jusqu'à 20.000/mm3, une baisse des rouges et une reprise des transfusions. En fait, les phases d'aggravation sont plutôt cliniques, secondaires à la thrombopénie. L'étude de l'incorporation globulaire du fer_{59} objective, en janvier 1970, une amélioration partielle de la lignée rouge.

L'étude de ces derniers cas nous conduit à envisager le problème du décès possible des insuffisances médullaires idiopathiques initialement améliorées par les androgènes. Sur les 6 malades que nous venons d'étudier, 4 sont décédés. A ces 4 décès, il faut en ajouter 3 précédemment étudiés. Le cas n° 9 s'est aggravé à nouveau au deuxième arrêt de l'androgénothérapie. Le cas n° 19, stabilisé sous un entretien qui succèdait à la reprise

du traitement à forte dose, a vu se préciser un syndrome hémorragique conséquence d'une thrombopénie non corrigée et est mort dans des conditions non connues. Le cas n° 6 avait rechuté à l'arrêt des androgènes et est décédé malgré la reprise du traitement. Nous avons donc au total, 7 décès sur 35 cas d'insuffisance médullaire étudiés.

Sur le tableau n° 4 sont représentés ces 7 malades décédés. Pour chaque cas, nous avons précisé l'âge du sujet et son sexe. Le signe (+) signifie qu'il s'agit d'une maladie de Fanconi, que le diagnostic soit affirmé ou suspecté. Nous avons précisé également pour chaque malade, la sévérité initialement estimée de l'insuffisance médullaire(°), l'effet du traitement d'attaque sur chacune des trois lignées sanguines, la durée de l'évolution depuis le début de la maladie et depuis le début de l'androgénothérapie.

Tableau n° 4 (sur les 7 cas de décès)

N° de l'observation (+) maladie de Fanconi affirmée ou soupçonnée	Age du sujet	Sexe du sujet	Sévérité initialement appréciée	Effet du traitement d'attaque sur les rouges(R), les blancs(B) et les plaquettes (Pl.)	Durée de l'évolution depuis le début de la maladie	Durée de l'évolution depuis le début de l'androgénothérapie
N° 4	13 ans	masc.	sévère	R = ++ B = + Pl= o	4 ans 8 mois	4 ans 3 mois
N° 6	2 ans	masc.	moyenne	R = ++ B = + Pl= o	15 mois	13 mois
N° 7 (+)	7 ans	fémi.	moyenne	R = ++ B = ++ Pl= ++	4 ans	3 ans 1/2

(°) Voir remarques pages 35 et 41

Tableau n° 4 (sur les 7 cas de décès) (fin)

N° de l'observation (+) maladie de Fanconi affirmée ou soupçonnée	Age du sujet	Sexe du sujet	Sévérité initialement appréciée	Effet du traitement d'attaque sur les rouges (R), les blancs (B) et les plaquettes (Pl.)	Durée de l'évolution depuis le début de la maladie	Durée de l'évolution depuis le début de l'androgénothérapie
n° 9	26 ans	masc.	sévère	R = + B = + Pl= +	4 ans	3 ans 1/2
n° 10	7 ans	masc.	moyenne	R = + B = o Pl= o	2 ans	13 mois 3 semaines
n° 19 (+)	6 ans	fémi.	moyenne	R = + B = o Pl= o	4 ans	3 ans 3 mois

L'examen du tableau n° 4 permet de tirer un certain nombre de conclusions, tout en tenant compte du fait que le faible nombre de cas rend difficile l'affirmation des notions qui peuvent se dégager de cet examen.

L'âge des sujets varie entre 2 ans et 26 ans avec une moyenne de 9 ans. Donc, dans notre étude de 35 cas, les évolutions mortelles malgré l'androgénothérapie sont l'apanage des sujets jeunes. Il y a 5 sujets du sexe masculin contre 2 sujets du sexe féminin : ces deux nombres sont beaucoup trop petits pour tirer aucune conclusion à leur sujet.

L'estimation initiale de l'insuffisance de l'hématopoïèse conclut à une atteinte sévère dans trois cas et moyenne dans quatre cas. Cette proportion de 3/7 cas sévères ($\simeq$ 0,4) est peu différente de la proportion 14/35 (= 0,4) de cas sévères dans l'ensemble de la population de 35 cas étudiés (Cf le tableau n° 1). Il est difficile de conclure sur un petit nombre de cas,(°) mais on peut tout de même estimer à priori, que les cas ayant finalement abouti à un décès, n'apparaissaient pas particulièrement graves à l'appréciation initiale de l'activité hématopoïetique.

En ce qui concerne l'effet du traitement d'attaque sur les 3 lignées sanguines, dans les 7 cas, on peut distinguer deux groupes : pour les observations 10, 17 et 19, il s'agissait de formes à priori pas particulièrement sévères (une "sévère" et deux "moyennes") qui ont réagi sur la seule lignée rouge et de manière partielle sur cette lignée. En fait, l'action du traitement d'attaque n'avait déjà pas été très satisfaisante. Pour les observations n° 4, 6, 7 et 9 (2"moyennes"et 2 "sévères) l'action du traitement d'attaque avait au contraire été assez satisfaisante : la lignée rouge avait toujours été très améliorée et dans deux cas l'amélioration avait porté sur les trois lignées.

En ce qui concerne la durée de l'évolution depuis le début de la maladie, elle varie de 15 mois à 4 ans 8 mois avec une moyenne de 3 ans environ. En ce qui concerne la durée de l'évolution depuis le début de l'androgénothérapie, elle varie entre 13 mois et 4 ans 3 mois avec une moyenne de 2 ans et demi environ. De ces chiffres découle la notion de la possibilité d'un décès après plusieurs années chez des malades initialement améliorés par l'androgénothérapie, ce qui assombrit d'autant plus le pronostic de la maladie. Si on ajoute à ces cas de décès après amélioration, ceux rapidement fatals et ceux où une androgénothérapie suffisamment prolongée a été inefficace (et qui sortent donc de l'étude que nous nous sommes proposée), on voit que l'aplasie médullaire idiopathique reste une affection sévère.

Nous notons que parmi nos 7 cas de décès, il y a 2 cas de maladie de Fanconi. Ceci nous conduit à étudier, à part, les 6 cas de maladie de Fanconi soupçonnée ou affirmée que nous avons intégrés dans les 35 cas de l'ensemble de notre étude.

(°) surtout si l'on tient compte des remarques des pages 35 et 41.

Dans le tableau n° 5, nous allons noter pour chacun de ces cas, l'âge et le sexe du malade, l'incorporation globulaire du fer_{59} et le résultat de la biopsie médullaire (quand ces examens ont été faits) avant le début ou au tout début de l'androgénothérapie, l'effet du traitement d'attaque, le recul depuis le début de la maladie et depuis le début de l'androgénothérapie, et le devenir du malade, en quelques mots. Pour tous ces malades, les doses d'androgénothérapie ont été bonnes, au moins dans les premiers mois.

Tableau n° 5 (maladies de Fanconi affirmées ou soupçonnées)

N° du cas, age et sexe	Incorporation globulaire maximum du fer_{59}	Résultat de la biopsie médullaire	Effet du traitement d'attaque sur les rouges(R), les blancs(B) et les plaquettes (Pl.)	Recul depuis le début de la maladie	Recul depuis le début de l'androgénothérapie	Devenir du malade en quelques mots
N° 7 7 ans sexe féminin	25%	Hypoplasie sans aplasie complète	R = ++ B = ++ Pl= ++	4 ans	3 ans et 1/2	Aggravation sous de bonnes doses d'androgènes D C D
N° 12 2 ans sexe masculin	75%	Moelle sensiblement normale	R = ++ B = + Pl= o	2 ans	1 an	allait bie mais perdu de vue - recul insuffisant
N° 14 8 ans sexe masculin			R = + B = o Pl= o	1 an	9 mois	recul insuffisant. Fi du traitement d'attaque

Tableau n° 5 (fin) (maladies de Fanconi affirmées ou soupçonnées)

N° du cas, âge et sexe	Incorporation globulaire maximum du fer_{59}	Résultat de la biopsie médullaire	Effet du traitement d'attaque sur les rouges (R), les blancs (B) et les plaquettes (Pl.)	Recul depuis le début de la maladie	Recul depuis le début de l'androgénothérapie	Devenir du malade en quelques mots
N° 15 9 ans sexe féminin		Hypoplasie sans aplasie	R = ++ B = ++ Pl= o	plus de 3 ans	4 mois	Recul insuffisant. Fin du traitement d'attaque
N° 16 9 ans sexe masculin	production quantitativement normale mais insuffisante pour compenser les pertes	Grande hypoplasie sans aplasie complète	R = + B = o Pl= +	3 ans 3 mois	presque 3 ans	Les transfusions sont redevenues nécessaires et la reprise du traitement à bonnes doses n'a fait que les espacer à nouveau (il n'a plus d'amélioration sur les pl
N° 19 6 ans sexe féminin	37%	Hypoplasie importante sans aplasie	R = + B = o Pl= o	4 ans	3 ans 3 mois	DCD alors qu'elle était stabilisée sous un entretien qui suivait une reprise à bonne dose

L'examen du tableau n° 5 permet de faire plusieurs constatations. Comme on s'y attend, l'âge des sujets est inférieur à 19 ans. Surtout, les chiffres de l'incorporation globulaire, quand ils sont connus, sont supérieurs à 20% et la biopsie médullaire, quand elle a été faite, montre une hypoplasie parfois importante mais sans aplasie totale. En somme, si nous adoptons les critères définis plus haut dans l'estimation initiale de la sévérité de la maladie, ces malades sont à classer dans les formes de sévérité "moyenne"(°). Dans l' observation n° 14, nous n'avons malheureusement pas les données de la biopsie médullaire et des études isotopiques. Le myélogramme était peu riche, sans mégacaryocytes. Nous n'avons malheureusement pas le chiffre initial des réticulocytes qui est un excellent élément d'appréciation de l'activité médullaire dans les insuffisances médullaires selon Y. NAJEAN, J. BERNARD et collaborateurs (25). C'est sur la donnée d'une pancytopénie initiale modérée (hémoglobine = 10 g/100 cc, globules blancs = 3.000/mm3, polynucléaires neutrophiles = 50%, plaquettes = 80.000/mm3) que nous avons classé ce malade dans les formes "moyennes". Dans l'observation n° 15, il nous manque également la donnée isotopique, mais la biopsie médullaire qui montre une hypoplasie sans aplasie complète et la réticulocytose à 2% avant l'androgénothérapie, nous ont conduit aussi à classer ce cas dans les formes "moyennes". En ce qui concerne l'efficacité du traitement d'attaque, elle est très bonne dans l'observation n° 7, satisfaisante dans les observations n° 12 et 15, et très partielle dans les observations n° 14, 16 et 19. Sur si peu de cas, il est difficile de fixer des pourcentages. L'efficacité initiale du traitement ne préjuge d'ailleurs pas de l'évolution ultérieure. Le cas n° 7, qui avait eu une amélioration sur les 3 lignées, est décédé sous de bonnes doses d'androgènes. Le cas n° 19, par contre, qui est décédé également, n'avait pas eu une bonne amélioration au départ.

Nous voyons que sur les 3 cas pour lesquels le recul est suffisant, 2 ont eu une évolution fatale, et le 3ème (n° 16) n'est pas complètement stabilisé par le traitement et a toujours besoin de transfusions. Il est difficile d'en dire plus sur si peu de cas, mais il est également difficile d'avoir une grande série de cas de maladie de Fanconi traités par l'androgénothérapie et ayant un recul suffisant. Tout ce que l'on peut dire est que nous

(°) Voir les remarques des pages 35 et 41.

sommes en accord avec la notion d'une maladie de Fanconi réagissant bien au début à l'androgénothérapie, mais dont le pronostic à long terme reste mauvais. Au fur et à mesure que les années passeront, des notions nouvelles apparaîtront peut-être. Des évolutions prolongées ne sont en tout cas pas exclues dans le Fanconi (Cf publication n° 22).

o o
o

C'est donc sur cette étude de 6 cas de maladie de Fanconi que se termine notre étude d'ensemble de 35 cas d'insuffisance médullaire, quantitative, idiopathique, traités, initialement avec succès, par l'androgénothérapie. Au cours de cette analyse de 35 cas, nous avons d'abord étudié les règles de prescription du traitement d'attaque dans sa durée et dans sa posologie. Nous avons vu l'activité souvent partielle de ce traitement, n'améliorant jamais une autre lignée sans la lignée rouge. Il nous a semblé que les améliorations sur les 3 lignées survenaient chez des sujets plutôt plus âgés que les améliorations sur les rouges et les blancs ou sur les rouges seuls et que les divers types d'androgènes avaient la même action quand ils étaient donnés à bonne dose.

Nous avons ensuite étudié le devenir à long terme de ces malades initialement améliorés par le traitement. Notre impression est moins optimiste que celle d'autres auteurs : tout d'abord, 7 malades sont décédés. Quand la cause du décès est connue, il s'agit, comme dans l'évolution spontanée de la maladie, d'une cause infectieuse ou d'une cause hémorragique. Il s'agissait de sujets jeunes entre 2 et 26 ans et la durée de l'évolution de la maladie dans ces cas, a été de 15 mois à 4 ans 8 mois, ce qui montre la possibilité d'aggravation après plusieurs années et assombrit d'autant plus le pronostic de la maladie et ce d'autant plus que nous n'avons étudié que des cas initialement améliorés par les androgènes.

Sur 18 malades chez lesquels un arrêt de l'androgénothérapie a été fait après amélioration, nous avons vu que, dans la grande majorité des cas ayant un recul suffisant, l'arrêt du traitement est suivi après un intervalle plus ou moins long d'une rechute et que la nécessité d'un traitement d'entretien, parfois à très faible dose, est apparue bien souvent. L'absence de rechute à un an, ne veut absolument pas dire que l'état du malade ne va pas s'aggraver ultérieurement.

L'étude des 17 autres malades, nous a confirmés dans ces impressions. Nous avons vu, dans certains cas, la baisse des doses à moins de 1mg/kg/jour, s'accompagner d'une rechute partielle sur les plaquettes, ou sur les plaquettes et les blancs, n'obligeant pas toujours à remonter les doses. De toutes façons, il est difficile d'après notre étude de fixer une dose seuil d'androgènes pour l'entretien; les doses ont été variables d'un malade à l'autre, parfois très faibles faisant discuter l'opportunité d'un nouvel arrêt du traitement. Plus graves sont les cas, au nombre de 6, où la prolongation de l'androgénothérapie à une bonne dose, supérieure ou égale à 1 mg/kg/jour, n'a pas empêché les malades de s'aggraver (on compte 4 décès parmi eux).

Le plus souvent la continuation des androgènes est nécessaire au maintien de la rémission et on ne peut pas bien sûr parler de guérison. Dans un cas cependant la numération formule sanguine est normale(°) 4 ans après l'arrêt de l'androgénothérapie et on peut raisonnablement dans ce cas poser la question de la guérison possible des insuffisances médullaires quantitatives idiopathiques. C'est pour tenter de répondre à cette question de la possibilité d'une guérison, que des études enzymologiques ont été faites chez ce malade dans le service de Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS. Ces études ont été faites chez 3 autres malades chez lesquels l'état hématologique reste stable entre 9 et 17 mois après l'arrêt du traitement, encore que la numération globulaire formule sanguine ne soit pas chez eux strictement normale. Elles ont été faites également chez une malade qui va actuellement bien sous une dose relativement faible d'androgènes et chez un malade dont le tableau clinique est devenu celui d'une anémie sidéroblastique avec secondairement une

(°) En fait, le chiffre des plaquettes est à peine supérieure à 100.000/mm3.

myéloblastose partielle (observation n° 31). Ces observations ont été intégrées dans notre étude de 35 cas et nous en avons déjà parlé. Mais les examens particuliers qui ont été faits à ces malades, feront l'objet du troisième chapitre de cette thèse.

Avant de passer à ce troisième chapitre, se pose le problème de la discordance des résultats que nous trouvons avec ceux de Messieurs SANCHEZ-MEDAL et collaborateurs (38). Sans vouloir donner une solution à ce problème qui nécessiterait une étude particulière, nous pouvons tout de même remarquer que les deux groupes de malades ne sont pas comparables. Dans notre groupe il n'y a que des hypoplasies idiopathiques, dans l'autre il y a beaucoup de formes secondaires à une intoxication, dont certaines sont peut-être moins graves que les formes idiopathiques (les auteurs répondent que les pourcentages de "guérisons" sont les mêmes dans les deux formes). Dans notre groupe, il y a 16 sujets de moins de 15 ans pour 19 plus âgés,(ce qui fait un rapport $\frac{16}{19} \simeq 0,8$). Dans l'autre groupe, il y a 14 enfants pour 55 adultes, ce qui fait un rapport $\frac{14}{55} \simeq 0,25$. S'il est vrai que les formes des sujets plus jeunes sont plutôt plus graves que celles des sujets plus âgés, nous avons là peut-être un élément d'explication. De toutes façons, il est difficile de répondre à une telle question et ceci d'autant plus que lorsque nous parlons d'insuffisances médullaires idiopathiques, nous ne savons pas au juste ce que ce terme recouvre, peut-être plusieurs entités d'étiologie différente. Les études enzymologiques permettront-elles d'avancer dans la connaissance de cette maladie ? Nous passons au chapitre suivant où nous donnons un bref aperçu de ces études enzymologiques sur 6 cas.

o o

o

ETUDES ENZYMOLOGIQUES DE 6 CAS D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE QUANTITATIVE IDIOPATHIQUE

Nous prenons le terme "Etudes Enzymologiques" dans un sens très large englobant non seulement l'étude des enzymes érythrocytaires, mais aussi, par exemple, l'étude des antigènes érythrocytaires dont les altérations seront considérées comme étant la conséquence d'enzymopathies. En fait, ce travail a pour but de chercher, dans 6 cas d'insuffisance médullaire, des stigmates biologiques susceptibles de persister après la normalisation de la numération globulaire formule sanguine et à distance de l'androgénothérapie.

Les 6 observations étudiées sont les observations n° 30, 31, 32, 33, 34 et 35 du chapitre précédent. Nous ne préciserons pas à nouveau leur histoire clinique et leur comportement sous androgènes, étant donné que ces points ont été déjà développés. Nous renvoyons le lecteur aux paragraphes correspondants.

Nous allons commencer par l'étude d'une quinzaine d'enzymes érythrocytaires dosés dans le laboratoire de Monsieur le Professeur BOIVIN suivant la technique habituelle dans ce laboratoire, déjà décrite (5 , 6). Nous ne ferons que redire que les normalités ont été fixées, dans ce laboratoire, à partir du dosage des enzymes sur un lot de sujets normaux. Pour chaque enzyme, on définit alors un intervalle de normalité qui correspond aux chiffres extrêmes trouvés chez les sujets témoins. Les résultats sont donnés en mole de substrat transformée par minute pour 100 ml d'hématies.

Nous représentons dans le tableau n° 6 , les résultats obtenus chez nos 6 malades. Pour certains d'entre ceux-ci, les dosages ont été faits plusieurs fois. Le même malade sera alors représenté sur plusieurs colonnes, avec les dates correspondant aux divers examens. Nous préciserons si les examens ont été faits sous androgénothérapie, ou s'ils ont été faits après l'arrêt de l'androgénothérapie. Dans ce dernier cas, nous préciserons l'intervalle de temps écoulé après l'arrêt de ce traitement.

Signification des abréviations du tableau n° 6 :

Les normalités sont représentées par : la moyenne, l'écart-type (σ) et les chiffres extrêmes trouvés dans le lot témoin (Cf publication n° 5).

- Hexokinase : H E X,
- Phosphohexose isomérase : P H I,
- Phosphofructokinase : P F K,
- Aldolase : A L D,
- Triose phosphate isomérase : T P I,
- Glycéraldéhyde-3-phosphate-deshydrogénase : G 3 P D H,
- 2-3-Diphosphoglycérate Mutase : 2 3 D P G M,
- 3-Phosphoglycérate kinase : 3 P G K,
- 3-Phosphoglycérate mutase : 3 P G M,
- Enolase : E N O L,
- Pyruvate kinase : P K,
- Glucose-6-phosphate-deshydrogénase : G 6 P D,
- 6-Phosphogluconate-deshydrogénase : 6 P G D,
- Glutathion réductase : G R,
- Adénosine triphosphatase : A T P-ase.

Tableau n° 6 (Etudes enzymatiques faites dans le laboratoire du Pr. Boivin, sur 6 cas d'insuffisance médullaire idiopathique, améliorés par l'androgénothérapie).

Enzymes	Normalités	Cas n° 30	Cas n° 31	Cas n° 32	
		Dosages du 18.3.68 (1 an 8 mois après l'arrêt des androgènes)	Dosages du 21.10.69 (2 mois après l'arrêt des androgènes)	Dosages d'octobre 1968 (3 mois après l'arrêt des androgènes)	Dosages du 14.11.69 (16 mois après l'arrêt des androgènes)
H E X	11 u(σ=2) (7 - 14)	16,4 u	19 u	14 u	15,5 u
P H I	738 u(σ =128) (555 - 966)	628 u	483 u	681 u	628 u
P F K	34 u(σ =6,5) (26 - 48)	26 u	50 u	32 u	29 u
A L D	23 u(σ =6) (13-34)	19 u	41,5 u	57 u	53 u
T P I	31900 u(σ =7000) (21500 - 47000)	40200 u	37000 u	39600 u	42500 u
G 3 P D H	2540 u(σ =475) (1850 - 3660)	2578 u	1947 u	3287 u	3140 u
2-3 D P G M	30 u(σ =5,5) (25 - 40)	28 u	15,5 u	38,5 u	25 u
3 P G K	3300 u(σ =490) (2730 - 4710)	4380 u	3422 u	3140 u	3485 u
3 P G M	580 u(σ =160) (388 - 956)	541 u	618 u	990 u	723 u
E N O L	52 u(σ =14) (32 - 80)	92,5 u	133 u	106 u	89 u
P K	121 u(σ =20) (98 - 162)	110 u	180 u	87 u	81 u
G 6 P D	140 u(σ =13) (112 - 172)	144 u	243,5 u	170 u	195 u
6 P G D	81 u(σ =19) (55 - 115)	115,5 u	210 u	104 u	155 u
G R	78 u(σ =16) (56 - 106)	83 u	50 u	121,5 u	64 u
ATP-ase	414 u(σ =43)	278 u (T = 263 u)	449 u	406 u	325 u

Tablean n° 6 (suite)

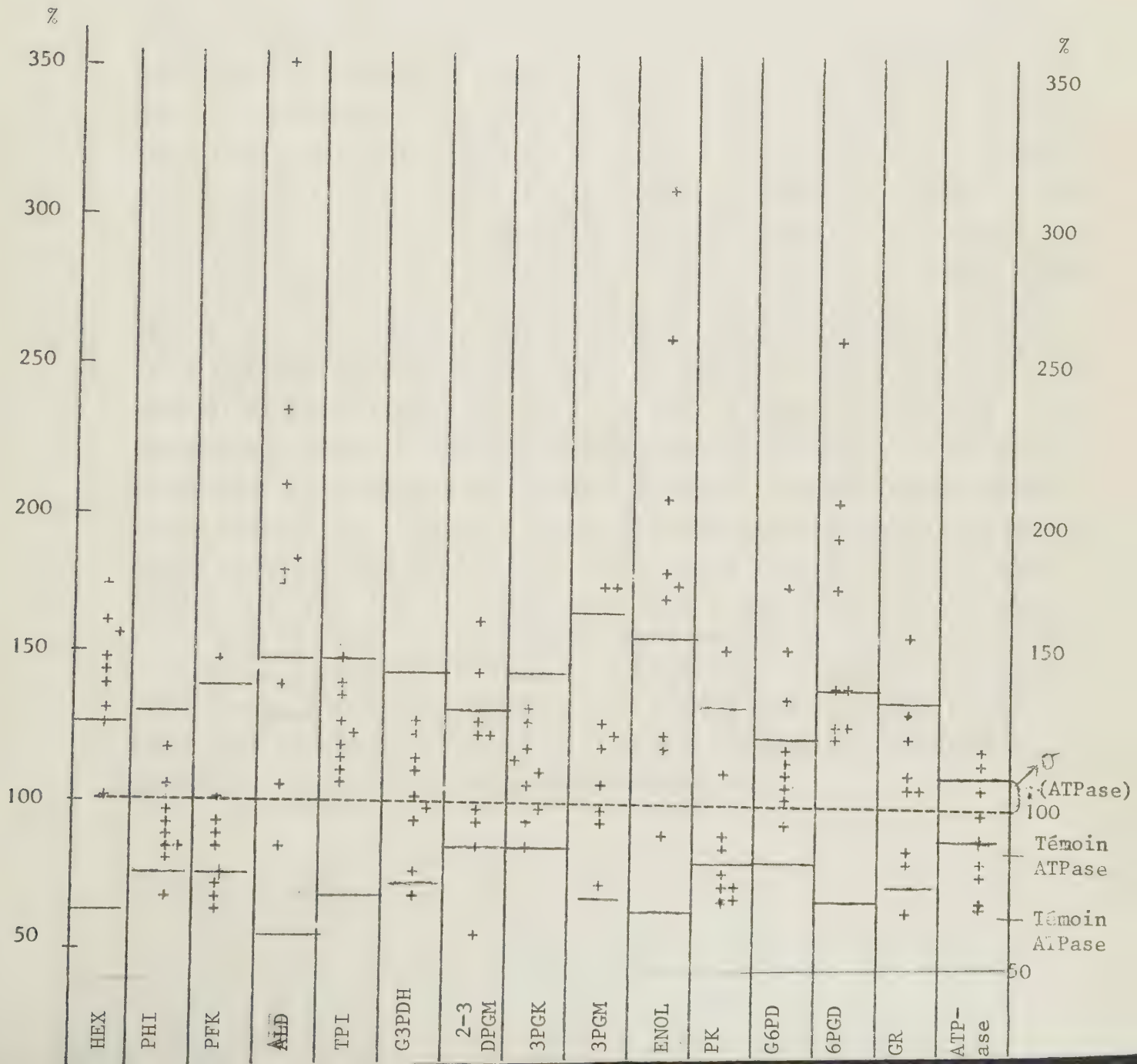
Enzymes	Normalités	Cas n° 33	
		Dosages du 15.10.68 (3 mois après un premier arrêt des androgènes)	Dosages du 10.6.1969 (sous androgènes)
H E X	11 u(σ=2) (7 - 14)	16 u	14,9 u
P H I	738u(σ=128) (555- 966)	855 u	725 u
P F K	34 u(σ=6,5) (26-48)	34,5 u	22,2 u
A L D	23 u(σ=6) (13 - 34)	80,5 u	41,5 u
T P I	31900 u(σ=7000) (21500 - 47000)	44440 u	37540 u
G 3 P D H	2540 u(σ=475) (1850 - 3660)	2967 u	2857 u
2-3 D P G M	30 u(σ=5,5) (25 - 40)	48 u	37,6 u
3 P G K	3300 u(σ=490) (2730 - 4710)	3626 u	3611 u
3 P G M	580 u(σ=160) (388 - 956)	995 u	570 u
E N O L	52 u(σ=14) (32 - 80)	65,7 u	164 u
P K	121 u(σ=20) (98 - 162)	101 u	138 u
G 6 P D	140 u(σ=18) (112 - 172)	214 u	162,5 u
6 P G D	81 u(σ=19) (55 - 115)	141 u	115,5 u
G R	78 u(σ=16) (56 - 106)	87 u	100 u
A T P-ase	414 u(σ=43)	510 u	348 u (T=360)

Tableau n° 6 (fin)

Enzymes	Normalités	Cas n° 34	Cas n° 35	
		Dosages du 20.2.69 (68 jours après l'arrêt des androgènes)	Dosages du 4.2.69 (120 jours après le 1er arrêt des androgènes)	Dosages du 2.10.69 (4 mois après le 2è arrêt des androgènes)
H E X	11 u(σ =2) (7 - 14)	11,5 u	17,4 u	17,3 u
P H I	738u(σ = 128) (555-966)	609 u	695 u	763 u
P F K	34 u(σ =6,5) (26 - 48)	31 u	25 u	23,1 u
A L D	23 u(σ =6) (13 - 34)	24 u	47 u	40 u
T P I	31900u(σ =7000) (21500 - 47000)	34000 u	35500 u	46950 u
G 3 P D H	2540u(σ =475) (1850-3660)	1760 u	2527 u	2386 u
2-3 D P G M	30 u(σ =5,5) (25 - 40)	29 u	43,5 u	43,4 u
3 P G K	3300 u(σ =490) (2730-4710)	2857 u	3180 u	4176 u
3 P G M	580 u(σ =160) (388 - 956)	425 u	710 u	734 u
E N O L	52 u(σ =14) (32 - 80)	90 u	46,5 u	61,8 u
P K	121u(σ =20) (98 - 162)	95,5 u	82 u	88 u
G 6 P D	140u(σ = 18) (112 - 172)	157 u	136 u	149 u
6 P G D	81 u(σ =19) (55 - 115)	100 u	104 u	163 u
G R	78 u(σ =16) (56 - 106)	96,5	62 u	83 u
A T P-ase	414 u (σ = 43)	480 u	286 u	371 u

Le tableau n° 6 peut être en partie représenté, comme dans la publication n° 5 , par un diagramme avec, en abscisse, le nom des différents enzymes dosés et en ordonnée, la valeur des dosages correspondants, exprimée en pourcentage de la moyenne (la moyenne étant elle-même égale à 100). Dans chaque colonne verticale, chaque dosage est donc représenté par une croix. Il s'en suit qu'un malade ayant eu deux fois le même dosage sera représenté par deux croix (une seule croix, s'il n'y a eu qu'un seul dosage). Les petits traits horizontaux représentent les limites supérieure et inférieure des intervalles de normalité précédemment définis.

DIAGRAMME CORRESPONDANT AU TABLEAU N° 6



La première constatation que l'on peut faire en regardant le tableau n° 6, est qu'il n'y a aucun des 6 cas qui ait jamais un bilan enzymatique strictement normal. Le diagramme correspondant au tableau, montre bien que certaines activités enzymatiques ont tendance à être diminuées, d'autres ont tendance à être élevées. Parmi les enzymes qui ont tendance à être diminués c'est la pyruvate kinase qui vient en tête. Parmi les enzymes qui ont tendance à être augmentés , viennent en tête : l'hexokinase, l'aldolase, l'énolase, la glucose 6 phosphate deshydrogénase et la 6 phospho gluconate deshydrogénase. Le diagramme est assez comparable à celui qui a été décrit dans les anémies réfractaires (5). La signification de ces anomalies enzymatiques est difficile à préciser. Nous renvoyons, en ce qui concerne les essais d'interprétation (en particulier les considérations sur l'âge des globules rouges) aux publications n° 5 et n° 6 . D'ailleurs, dans la publication n° 6 , P BOIVIN et collaborateurs, signalent aussi, dans les aplasies médullaires vraies, une augmentation de l'hexokinase, de l'aldolase, de l'énolase, de la glucose 6 phosphate deshydrogénase et de la 6 phospho gluconate deshydrogénase. Pour eux, les seuls rares déficits intéressent la phosphofructokinase (qui est également quelquefois diminuée sur notre diagramme), et la diphospho glycérate mutase (qui n'est diminuée qu'une fois sur notre diagramme). De toutes façons, sur nos 6 cas, nous ne pouvons pas préciser la fréquence des différentes anomalies enzymatiques. Mais le problème n'est pas ici de préciser ces fréquences ni d'essayer de trouver la signification des anomalies rencontrées. L'important est de constater la persistance de ces anomalies après amélioration de l'état hématologique et après arrêt de l'androgénothérapie (pour tous les dosages sauf un), en particulier chez le malade n° 30, dont la numération globulaire formule sanguine est devenue normale (°) et chez qui les dosages ont été faits 1 an 8 mois après l'arrêt des androgènes. Quand les mêmes dosages sont faits à deux moments différents chez le même malade, comme le montre le tableau n° 6, on voit des anomalies disparaître ou apparaître, mais certaines autres restent constantes.

(°) Voir la remarque page 66

Nous allons poursuivre l'étude des stigmates biologiques dans les insuffisances médullaires, par l'étude des modifications des antigènes érythrocytaires dans les groupes A B O, Hh et Ii.

Cette étude a été faite sur les 6 malades du service de Monsieur le Professeur Bernard Dreyfus, de la même manière qu'elle a été faite dans les anémies réfractaires par Ch. Salmon, H. Rochant et collaborateurs (37). Comme il est dit dans cette dernière publication, chaque antigène des systèmes de groupes A B O, Hh et Ii a été apprécié de manière quantitative par la mesure du pourcentage d'agglutination d'une quantité donnée d'hématies par un antisérum correspondant, dans des conditions standardisées.

Nous allons représenter dans le tableau n° 7 en face de chaque numéro d'observation (en indiquant le groupe du malade dans le système A B O), les différentes valeurs trouvées pour les antigènes de groupes sanguins, en pourcentages d'agglutinabilité. Nous indiquerons pour chaque antigène de groupe les valeurs normales avec l'intervalle de confiance. Nous indiquerons également la date des différents dosages et la situation de cette date par rapport à l'androgénothérapie.

Tableau n° 7 (étude des antigènes de groupes sanguins dans six cas d'insuffisance médullaire idiopathique)

° de l'observation t groupe ans le système ABO	Date des mesures	Situation des dates par rapport à l'androgénothérapie	I	Normale de I	i	Normale de i	E	Normale de E	A	Normale de A	A_1	Normale de A_1	B	Norm. de B
30	4.11.69	3 ans 3 mois après l'arrêt de l'androgénothérapie	96	91 ± 7			8	13 ± 4	97	98 ± 2	75	95 ± 3		
31	9.7.69	sous androgénothérapie	94	91 ± 7			40	39 ± 11					80	98 ± 2
32	6.11.69	1 an 4 mois après l'arrêt des androgènes	96	92 ± 7			53	86 ± 8						
33	16.9. 68	2 mois après l'arrêt des androgènes	98	92 ± 7	62	19 ± 5	70	86 ± 8						
	2.10.69	sous androgènes	95	92 ± 7			87	86 ± 8						
34	20.2.68	avant les androgènes	99	92 ± 7	67	19 ± 5	63	86 ± 8						
	2.10.69	10 mois après l'arrêt des androgènes	95	92 ± 7			88	86 ± 8						
35	25.9.69	4 mois après le 2è arrêt des androgènes	98	92 ± 7			31	86 ± 8						

Dans le tableau N° 7 nous avons souligné les résultats qui s'écartent de l'intervalle de normalité. La totalité des antigènes n'a pas été dosée dans tous les cas. Cependant, les résultats dont nous disposons et qui pourront être complétés par d'autres, permettent déjà de faire quelques remarques : les anomalies antigéniques sont des anomalies par diminution ou par augmentation. Les antigènes diminués sont, dans le cas n° 30 de groupe A_1, l'antigène A_1, dans le cas n° 31 de groupe B, l'antigène B, dans le cas n° 32 de groupe O, l'antigène H. Dans le cas n° 33 de groupe O, l'antigène H est diminué et l'antigène i augmenté dans un dosage (2 mois après un arrêt des androgènes), aucun n'est modifié dans l'autre (sous l'androgénothérapie qui a été reprise). Dans le cas n° 34 (de groupe O), dans un premier dosage fait avant les androgènes, on a une augmentation de l'antigène i et une diminution de l'antigène H. Dans un deuxième dosage fait plus tard 10 mois après l'arrêt de l'androgénothérapie, on ne retrouve pas la baisse de l'antigène H (et le pourcentage d'agglutinabilité de l'antigène i n'a pas été à nouveau mesuré). Dans le cas n° 35 de groupe O, on trouve une diminution de l'antigène H, 4 mois après le deuxième arrêt de l'androgénothérapie. L'existence d'un traitement androgénique, si elle s'accompagne d'une normalité de l'antigène H dans l'observation n° 33, s'accompagne d'une baisse de l'antigène B dans l'observation n° 31. Pour récapituler nous pourrons dire que les antigènes trouvés parfois abaissés ont été l'antigène B, l'antigène A_1 et l'antigène H. L'antigène i a été trouvé augmenté les deux fois où il a été dosé.

Ces constatations ne sont pas superposables à celles qui ont été faites dans les anémies réfractaires, dans la publication n° 37 Cette dernière publication porte sur plus de cas et on y trouve tout de même des augmentations de l'antigène i, et des diminutions de l'antigène A_1 et de l'antigène B. L'antigène H y est une fois diminué et deux fois en excès. L'antigène I s'y trouve diminué deux fois, alors que dans nos 5 cas d'insuffisances médullaires quantitatives (au moins initialement, car nous incluons le cas qui s'est ensuite présenté comme une anémie sidéroblastique et qui correspond au n° 31, où a été trouvée la diminution de l'antigène B) l'antigène I n'a jamais été trouvé en quantité anormale.

Comme pour le problème des enzymes érythrocytaires, nous n'insisterons pas sur la recherche de la signification des anomalies des antigènes de groupe. Des recherches seront utiles dans ce domaine. Mais ce qui nous intéresse actuellement est la constatation d'anomalies au niveau des membranes des globules rouges après amélioration sous androgénothérapie, même à distance de cette androgénothérapie et en particulier dans l'observation n° 30 où il existe une diminution de l'antigène A_1 3 ans 3 mois après l'arrêt de ce traitement, alors que la numération globulaire formule sanguine est normale(°)

Dans le même ordre d'idées que pour l'étude des enzymes et des antigènes érythrocytaires, nous allons étudier les résultats de mesures systématiques des phosphatases alcalines leucocytaires et de l'hémoglobine résistant à la dégradation alcaline (considérée comme l'hémoglobine foetale). Ces études ont été faites sur 5 de nos 6 malades.

Dans le tableau n° 8, nous représentons les résultats de l'étude des phosphatases alcalines leucocytaires avec les dates correspondantes et la situation de ces dates par rapport à l'androgénothérapie.

(°) Voir la remarque de la page 66

Tableau n° 8 (Etude des phosphatases alcalines leucocytaires sur 5 cas d'insuffisance médullaire idiopathique améliorés par l'androgénothérapie)

N° de l'observation	Date de la mesure	Situation de la date par rapport à l'androgénothérapie	P A L (score) Normale entre 40 et 80
N° 30 (°)	4.11.69	3 ans 3 mois après l'arrêt des androgènes	17
N° 31	2. 7.69	Sous androgénothérapie (depuis 9 mois)	41
	28. 8.69	à la fin de l'androgénothérapie	110
N° 32	Juin 1967	Sous androgènes (depuis 2 mois)	163
	22.11.69	17 mois après l'arrêt de l'androgénothérapie	234
N° 33	15.4.66	Sous androgénothérapie (depuis 3 mois)	144 (°°)
N° 34	28.2.68	Avant l'androgénothérapie	340
	Avril 68	Sous androgénothérapie depuis 1 mois	268
	2.10.69	10 mois après l'arrêt de l'androgénothérapie	77
N° 35	29.9.69	4 mois après un 2è arrêt de l'androgénothérapie	44

(°) Le malade n° 30 est le seul qui ait eu une étude de l'agrégation des plaquettes à l'ADP, à l'adrénaline et au collagène, grâce à un chiffre de plaquettes suffisant (mais légèrement abaissé à 105.000/mm3, avec un chiffre normal sur les autres lignées) 2 ans 10 mois après l'arrêt des androgènes. Cette étude était normale.

(°°) Normale du laboratoire entre 95 et 105

Nous représentons sur le tableau n° 9, pour 4 observations, les résultats des dosages faits de l'hémoglobine alcalino résistante, considérée comme étant l'hémoglobine foetale (Cf 1). Les dates des différents examens sont notées, ainsi que leur situation par rapport à l'androgénothérapie.

Tableau n° 9 (étude de l'hémoglobine foetale sur 4 cas d'insuffisance médullaire idiopathique améliorée par l'androgénothérapie)

N° de l'observation	Date de la mesure	Situation de la date par rapport à l'androgénothérapie	Pourcentage de l'hémoglobine foetale. (Normale ≤ 1,8%)
N° 31	27.9.68	Avant les androgènes	4%
N° 32	12.5.68	13 mois après le début des androgènes, et sous androgénothérapie	2,5%
N° 33	23.3.68	Sous androgénothérapie (début 2 ans 2 mois avant, avec 2 arrêts intermédiaires)	3,5%
	15.5.68	Sous androgénothérapie (début 2 ans 4 mois avant, avec 2 arrêts intermédiaires)	4%
	4.12.68	Sous androgénothérapie (début 2 ans 11 mois avant, avec 2 arrêts intermédiaires)	4,9%
N° 35	5.3.69	5 mois après le 1er arrêt de l'androgénothérapie	1 %

L'examen des deux tableaux (n° 8 et n° 9) montre l'existence possible, dans les insuffisances médullaires quantitatives, d'anomalies qualitatives du globule rouge (augmentation de l'hémoglobine foetale) et de la lignée granuleuse (augmentation des phosphatases alcalines leucocytaires)(°). Le plus intéressant dans le tableau n° 8, est la persistance possible d'un chiffre anormal, après l'arrêt d'une androgénothérapie efficace. En ce qui concerne le tableau n° 9 sur l'hémoglobine foetale, nous n'apprenons pas de donnée nouvelle , car l'élévation de l'hémoglobine foetale est déjà bien connue dans l'insuffisance médullaire (1). D'ailleurs, nous n' avons un dosage, après arrêt des androgènes, que dans un cas. Ce dosage est normal mais seule une étude systématique permettrait de conclure.

En somme, ces deux tableaux, s'ils apportent des données intéressantes, montrent des résultats inconstants et qui n'apportent que des arguments supplémentaires dans notre essai de démonstration de la notion que l'androgénothérapie ne semble pas pouvoir donner une guérison véritable de l'insuffisance médullaire quantitative idiopathique.

Nous terminons l'exposé des données objectives, par l'étude de cas particuliers : l'observation n° 33 est caractérisée par l'association à une hypoplasie médullaire sans étiologie démontrable, d'une hypogammaglobulinémie. Nous n'insisterons pas sur les détails de cette observation qui a déjà fait l'objet d'une publication de Messieurs Bernard Dreyfus, B. Varet et Cl. Sultan (13), à laquelle nous renvoyons le lecteur. A notre propos, cette observation est intéressante à un double point de vue : sa particularité clinique montre que dans le cadre de l'insuffisance médullaire idiopathique quantitative, entrent peut-être plusieurs affections distinctes, apparentées ou non. D'autre part, si l'on admet, ce qui est vraisemblable, une relation entre l'aplasie et l'hypogammaglobulinémie, l'évolution sous androgènes montre alors, une amélioration de l'aplasie, sans aucune amélioration des troubles protidiques, l'électrophorèse du 5.12.68, ne montrant encore que 3,5 gr/l de gamma-globulines.

(°) diminution dans un cas

Un autre cas particulier est constitué par l'observation n° 31, dont nous avons déjà parlé, qui s'est présentée après amélioration par les androgènes, comme une anémie sidéroblastique avec, secondairement, une myéloblastose partielle. Il n'y avait aucune raison de ne pas considérer ce malade, au départ, comme une insuffisance médullaire quantitative. Un facteur hémolytique se rencontre dans l'aplasie quantitative qui s'accompagne en fait d'un élément qualitatif (20). Le diagnostic de maladie de Marchiafava-Micheli a bien sûr été envisagé dans notre cas, mais le test de Ham Dacie a été négatif. Cette observation est intéressante car elle soulève le problème du passage possible entre l'aplasie médullaire quantitative et l'anémie sidéroblastique. Elle soulève aussi le problème des relations éventuelles entre l'aplasie idiopathique et les hémopathies malignes.

Ces questions ont déjà fait l'objet de publications qui ont essayé de les éclaircir. Nous allons en relater brièvement quelques-unes.

Dans l'American Journal of Clinical Pathology, Messieurs Geoffrey M. Brittin, Frederik Stohlman et Yasukazu Tanaka relatent un cas d'anémie sidéroblastique s'étant transformé en aplasie de la moelle osseuse (7).

Dans la Nouvelle Revue Française d'Hématologie, M. Bernard Dreyfus souligne que la séparation n'est pas nette entre aplasies et anémies réfractaires. Dans les formes secondaires, les étiologies sont parfois les mêmes, qu'il s'agisse du benzolisme chronique, du chloramphénicol ou des radiations ionisantes (12). L'action du benzène et des substances radioactives montre une variation d'effet entre l'aplasie complète de la moelle osseuse sans aucun signe de régénération, un état d'hématopoïèse active avec hématopoïese intrasplénique et un tableau semblable sinon identique à celui de la leucémie (45). Les études sur le benzolisme, montrent la succession possible d'une aplasie pouvant durer un an et d'une leucémie myéloblastique (16, 17). La nature exacte des rapports entre l'aplasie médullaire,

qu'elle soit idiopathique ou secondaire, et diverses autres affections hématologiques a été souvent étudiée, mais n'a jamais pu être précisée avec certitude. On ne sait jamais, en particulier, s'il s'agit de la même maladie prenant différents visages, ou s'il s'agit de la succession réelle de deux maladies différentes.

Dans la Nouvelle Revue Française d'Hématologie, Messieurs G. Marchal, G. Duhamel et G. Bilski-Pasquier, ont discuté du problème de la transformation des aplasies médullaires en leucoses aigues. La distinction est difficile avec l'aplasie pré-leucémique (encore que l'on puisse admettre que l'aplasie est toujours un état leucémique potentiel). En faveur d'une transformation vraie, plaident : la notion d'une étiologie (laquelle peut être la cause des deux maladies ou préparer par l'aplasie, les conditions d'apparition de la leucémie), une évolution en deux temps avec une rémission prolongée non explicable par un traitement éventuellement efficace sur la leucémie et le caractère hétérogène des lésions médullaires à la biopsie (23). Nous citerons également une observation d'aplasie médullaire par le Dinitrophénol, avec rémission complète, suivie d'une leucémie aigue (29).

Un cas très particulier de la succession aplasie leucémie est constitué par les victimes des bombardements atomiques. Dans les semaines suivant l'irradiation importante d'un sujet placé assez près du point d'impact, le tableau est en partie celui d'une aplasie médullaire (19, 46). La gravité du tableau est fonction de l'importance de l'irradiation et varie donc en fonction inverse de la distance au point d'impact (19). On connait la fréquence des leucémies dans les années qui ont suivi les bombardements atomiques. Certains auteurs ont pensé qu'il existe une ressemblance entre ces leucémies et celles provoquées par une irradiation unique et massive de la souris, laquelle irradiation est connue pour être leucémogène. L'étude des leucémies secondaires au bombardement atomique a conduit à penser que l'incidence de la leucémie dans ces cas était en relation directe avec la dose d'irradiation reçue (18). On peut alors considérer ces maladies, ou bien comme des leucémies secondaires à une irradiation (qui aurait causé d'une part l'aplasie, d'autre part la leucémie), ou bien comme des leucémies secondaires à

une aplasie, la cause de l'aplasie ayant été une forte d'irradiation. Dans cette dernière conception, on est obligé d'admettre, ou bien que l'aplasie est un terrain favorable au développement d'un clone cellulaire leucémique, ou bien que l'aplasie n'a en fait pas guéri complètement et qu'il est resté l'anomalie responsable de la leucémie : l'aplasie et la leucémie seraient alors des aspects différents de la même maladie causée (sinon exclusivement, du moins à titre d'élément déclenchant) par l'irradiation. Cette étude des conséquences du bombardement atomique ne peut pas, bien entendu, être appliquée directement à notre sujet des aplasies médullaires idiopathiques. Elle a tout de même l'avantage de situer un certain nombre de problèmes. Elle est permise aussi par le fait que le terme "idiopathique" comme nous l'avons déjà dit, ne fait en réalité que masquer notre ignorance sur la cause de la maladie.

Un problème également beaucoup étudié, a été celui des rapports entre aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne. Dans cette dernière maladie, l'hyperplasie normoblastique est habituelle (44). Mais l'aplasie peut se rencontrer dans le courant de la maladie, dans des circonstances variables (21, 44).Le diagnostic initial est parfois celui d'aplasie médullaire et même dans des cas où une cause toxique a pu être incriminée (35, 44). Un des problèmes posés a été de savoir si l'aplasie rencontrée dans le courant de la maladie de Marchiafava-Micheli diffère ou non de l'aplasie médullaire idiopathique. Dans la deuxième conception, l'aplasie pourrait constituer un terrain favorable à l'apparition de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Dans l'article de Monsieur S.M. Lewis (Nouvelle Revue Française d'Hématologie, publication n° 21), sont relatées des études comportant,en particulier, non seulement le test de lyse par le sérum acidifié (spécifique du Marchiafava), mais aussi le test de lyse aux anticorps froids anti I, l'étude de la captation d'un anticorps anti I marqué et l'étude de la sensibilité au complément des globules rouges. Le premier test est spécifique du Marchiafava, mais les autres peuvent être perturbés aussi dans les aplasies médullaires. Mais l'examen attentif des résultats montre que si des facteurs semblables semblent agir dans la lyse in vitro, pour les deux maladies, des différences semblent exister dans le mécanisme de cette lyse (21).

De toutes façons, le problème des rapports entre l'aplasie médullaire et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne reste posé et il existe peut-être même des différences entre l'aplasie inaugurant le Marchiafava et l'aplasie survenant en cours d'évolution.

o o
o

Nous en avons fini avec notre étude rapide de publications concernant les rapports entre l'insuffisance médullaire quantitative (idiopathique ou secondaire) et d'autres maladies hématologiques. Nous allons terminer par une étude rapide de la littérature concernant plus directement notre sujet de la persistance d'anomalies biologiques, chez les sujets porteurs d'une aplasie médullaire idiopathique et améliorés, voire "guéris" par l'androgénothérapie. Si l'aplasie médullaire a d'abord été considérée comme une atteinte purement quantitative, il est apparu à des examens plus attentifs, qu'elle s'accompagne également d'anomalies qualitatives, du globule rouge en particulier. Monsieur S.M. Lewis souligne l'existence d'anomalies morphologiques des hématies, à l'examen de la lame de sang (21). Le même auteur, dans le British Journal of Haematology (20), insiste sur ces anomalies morphologiques avec une anisocytose, une poïkilocytose, une elliptocytose, une fragmentation parfois et une légère macrocytose. Il signale l'augmentation fréquente des phosphatases alcalines leucocytaires, indiquant une atteinte qualitative de la lignée granuleuse (20), l'existence d'un facteur hémolytique mis en évidence par le marquage des hématies au chrome$_{51}$.

Une fragilité osmotique mise en évidence sur les globules rouges, après 24 heures d'incubation à 37°, a été mise en évidence par Messieurs M. Aksoy, S. Erdem et collaborateurs chez des malades ayant une aplasie médullaire secondaire à une intoxication chronique par le benzène (2). Dans les Archives of Internal Medicine, Messieurs Cesar Reynafarje et José

Faura, soulignent que l'amélioration de leurs cas d'aplasie médullaire sous un traitement par la Méthandrosténolone, s'accompagne d'une augmentation de la taille des hématies, non expliquée totalement par l'augmentation de la réticulocytose (36). Ils constatent également que cette amélioration s'accompagne parfois d'une diminution de la durée de vie des hématies. La bilirubine indirecte avait augmenté dans les cas qui avaient bien répondu au traitement. Elle était restée basse dans les autres (36). Il est difficile, dans ces conditions, de faire la part entre la persistance d'anomalies dues à la maladie et l'action de l'androgénothérapie.

Dans le Journal of Laboratory and Clinical Medicine, M. N.T. Shahidi, montre que la rémission d'aplasies médullaires acquises ou constitutionnelles , induite par la testostérone, s'accompagne d'une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et d'une augmentation de la protoporphyrine libre des hématies (41). Le fait que ces anomalies ne se rencontrent pas chez les malades porteurs d'une hypoplasie congénitale en rémission par la corticothérapie seule, conduit à penser qu'elles sont secondaires à l'androgénothérapie, d'autant plus qu'elles régressent après l'arrêt de ce traitement. Il y aurait donc une dissociation entre le degré d'action sur la maturation de la lignée rouge et le degré d'action sur la synthèse de l'hémoglobine (41).

Différentes sont les anomalies trouvées par J. Palek, V. Brabec et collaborateurs, dans les aplasies médullaires et dans les anémies réfractaires (31, 32). Pour ces auteurs, les anomalies en question existent en l'absence aussi bien qu'en présence d'une thérapeutique, qu'il s'agisse de la prednisone, des androgènes ou de la pyridoxine. Il a été mis en évidence dans les aplasies médullaires, une diminution de la durée de vie des hématies marqués au chrome$_{51}$, une légère diminution de la production de lactate et de la quantité de glucose 6 phosphate deshydrogénase dans les globules rouges et une augmentation de l'ATP et du 2-3 diphosphoglycérate de ces mêmes globules rouges (31). Les mêmes auteurs ont mis en évidence dans les aplasies médullaires, une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire (32). La signification de ces anomalies est l'objet de discussions. On peut penser

qu'il s'agit d'une altération de la membrane érythrocytaire ou de défauts de synthèses enzymatiques pendant l'érythropoïèse (32). Le mécanisme de la diminution de la durée de vie des hématies, reste à expliquer (31).

Nous reviendrons sur l'article de Messieurs P. Boivin, C. Galand et M. Andollent sur les érythroenzymopathies acquises, uniquement pour dire qu'il existe une certaine analogie entre les anomalies trouvées dans les aplasies médullaires, les leucémies aigues et les anémies réfractaires (6). Des anomalies érythroenzymatiques sont également trouvées dans d'autres hémopathies (6). On ne peut bien sûr pas conclure, sur ces seules données, qu'il existe une parenté entre ces différentes maladies, mais la question de cette parenté est tout de même posée. Y aurait-il un rapport entre les néoantigènes trouvés dans les tumeurs et les leucémies animales aussi dans quelques tumeurs humaines et peut-être dans des cas de leucémies humaines) et ces anomalies enzymatiques qui s'accompagnent peut-être d'une modification des membranes cellulaires (10, 28, 33, 34, 43)? Les anomalies des antigènes de groupes sanguins se trouvent également dans les leucémies aiguës et dans les anémies réfractaires (37). Dans la Nouvelle Revue Française d'Hématologie, M. Jean BERNARD discute des interprétations possibles des divers types d'aplasies pré-leucémiques (3). Les aplasies peuvent précéder de loin la leucémie. L'insuffisance médullaire dans les leucémies communes, peut être considérée soit comme une conséquence de la prolifération blastique, soit comme une conséquence d'une étiologie pouvant donner aussi une prolifération blastique (3). L'étiologie en question peut être considérée comme atteignant les cellules souches hémapoïétiques . C'est une telle conception qui permet, dans les anémies réfractaires cette fois, d'expliquer les anomalies rencontrées sur les trois lignées sanguines (4, 8, 14).

Nous reprenons la comparaison entre l'aplasie idiopathique et l'aplasie chez les bombardés atomiques, en citant un article de Messieurs Fred M. Snell, James V. Neel et K. Ishibashi, dans les Archives of Internal Medicine, sur les études hématologiques faites à Hiroshima et

dans une ville contrôle, deux ans après le bombardement atomique (42). Les sujets irradiés choisis dans l'étude, avaient eu, après le bombardement, une chute des cheveux, laquelle laisse supposer, dans le plupart des cas, une irradiation importante. En supposant que, pour beaucoup, l'irradiation a intéressé l'ensemble du corps, on en conclut qu'il a dû exister en même temps une action hypoplasiante, voire aplasiante, sur la moelle osseuse. L'étude a montré une diminution statistiquement significative du chiffre des globules rouges et des lymphocytes et une élévation du nombre des éosinophiles (cette dernière anomalie ayant sa signification discutée dans l'article) chez les sujets irradiés, deux ans après l'irradiation. Les cas supposés irradiés par les plus fortes doses avaient les anomalies les plus importantes (42). Ces constatations ont une signification à priori différente de celles que l'on peut faire en cas d'irradiation chronique (30). Elles permettent, par l'étude de problèmes très particuliers, de retrouver l'idée déjà exprimée, d'une persistance d'anomalies latentes, au décours d'une aplasie apparemment guérie. Il s'agit bien sûr ici du cadre étroit des victimes du bombardement atomique, chez lesquels il est difficile de distinguer le rôle éventuel de plusieurs facteurs (42).

C'est sur ces considérations que se termine notre étude, qui a comporté, rappelons-le, une étude du devenir à long terme de 35 cas d'insuffisance médullaire idiopathique quantitative, initialement améliorés par l'androgénothérapie, une étude enzymologique de 6 d'entre eux et une étude de la littérature concernant des publications se rapportant plus ou moins directement aux sujets traités. Il est temps de tirer maintenant une conclusion sur l'ensemble de ce travail.

0 0

0

CONCLUSION

L'examen de 35 cas d'insuffisance médullaire quantitative idiopathique traités avec succès par les androgènes et ayant un recul de plus de six mois permet d'abord de retrouver des notions déjà établies antérieurement :

1) On retrouve la nécessité d'un traitement de plusieurs mois et l'efficacité plus grande, voire la nécessité de doses suffisamment fortes, d'au moins un milligramme par kilog et par jour.

2) Même lorsqu'un traitement correct a été administré, son action n'est souvent que partielle. Bien souvent une seule ou deux lignées sanguines seulement sont améliorées, et quand elles le sont, elles ne le sont pas toujours complètement. Sur 35 malades, 12 seulement ont eu une amélioration plus ou moins complète, portant sur les trois lignées sanguines.

3) Il n'y a jamais d'amélioration de la lignée plaquettaire ou de la lignée granuleuse sans amélioration de la lignée rouge.

4) En ce qui concerne l'action comparative des différents types de médicaments androgéniques, des études comparatives avec des groupes tirés au hasard permettraient bien sûr de répondre à la question avec plus de précision. On peut tout de même dire, en particulier quand plusieurs sortes d'androgènes ont été donnés au même malade, que l'action en semble comparable quand ils sont administrés à dose convenable, qu'il s'agisse de la testostérone ou des dérivés androgéniques moins virilisants.

En fait, comme nous l'avons déjà dit, le but de cette étude était de répondre à la question du pronostic à long terme d'aplasies ayant initialement répondu favorablement aux androgènes.

Notre réponse est moins optimiste que celle d'autres auteurs :

1) Un certain nombre de malades sont décédés : 7 au total, tous des sujets jeunes entre 2 et 26 ans. Les causes de décès sont comme dans l'évolution spontanée les hémorragies et les accidents infectieux. La durée de l'évolution du début de la maladie au décès a été de 15 mois à 4 ans 8 mois, ce qui montre bien qu'une aggravation est toujours possible même après plusieurs années et ce qui assombrit d'autant plus le pronostic de la maladie. Si on ajoute à ces cas ceux rapidement fatals et ceux où une androgénothérapie suffisamment prolongée a été inefficace (et qui donc ont été retirés de cette étude), on voit que l'aplasie médullaire idiopathique reste une affection sévère.

2) Certains malades se sont aggravés alors que l'androgénothérapie était continuée à bonne dose. L'aggravation parfois s'est produite à l'occasion d'un arrêt du traitement ou d'une diminution des doses et la reprise à des doces suffisantes a été alors inefficace.

3) Le plus souvent l'arrêt du traitement entraîne une rechute dans un délai allant de deux mois à un an ou plus. Un traitement d'entretien est le plus souvent nécessaire, mais de très faibles doses sont alors parfois suffisantes. Dans un cas, un premier arrêt du traitement a été suivi d'une rechute 5 mois après et l'état de la malade est maintenant stable, 9 mois après un deuxième arrêt.

4) Le traitement d'une rechute peut être aussi efficace que celui de la phase initiale, à condition de le faire au moins à 1mg/kg.

Le plus souvent donc la continuation des androgènes est nécessaire au maintien de la rémission et il nes'agit bien sûr pas d'une guérison.

Dans quatre cas cependant, l'état du malade reste stable entre 9 mois et 4 ans après l'arrêt de l'androgénothérapie. Pour 3 d'entre eux, il n'y a pas une numération strictement normale et il a persisté ou il est réapparu une atteinte d'une ou des deux autres lignées sanguines que la lignée rouge. Pour le quatrième, la numération globulaire formule sanguine est maintenant normale (°). Chez ces quatre malades et chez deux autres dont l'un a évolué vers un tableau d'anémie réfractaire sidéroblastique et pauciblastique et l'autre est dans un état favorable sous de faibles doses d'androgène, une étude des enzymes érythrocytaires a été faite. L'augmentation de certains enzymes et la diminution d'autres, en particulier, dans certains cas, de la pyruvate kinase, la persistance de ces anomalies alors que la numération est normalisée et que les androgènes sont arrêtés depuis plusieurs mois, l'association à des anomalies des antigènes érythrocytaires, voire à d'autres anomalies biologiques persistantes, suggèrent qu'un processus pathologique demeure. La nature exacte de celui-ci n'est pas encore connue. De toutes façons, la persistance d'une numération normale après l'arrêt des androgènes ne peut pas faire conclure à une guérison. Le fait que l'on découvre encore des stigmates biologiques fait craindre une aggravation ultérieure de l'état du malade, peut-être vers une autre affection hématologique. L'évolution d'un de nos cas montre la possibilité d'un changement dans la symptomatologie, le passage possible vers une maladie maligne, les relations entre aplasie idiopathique et leucémie étant difficiles à préciser actuellement. On peut se demander pourquoi les résultats d'autres auteurs dans le traitement androgénique ont été plus encourageants. Il faut remarquer que l'examen de nos 35 cas montre en fait de grandes variations dans la réponse des différents malades au traitement. Il faut remarquer qu'ici les 7 décès sont survenus chez des sujets jeunes. Nous n'avons présenté que des formes idiopathiques alors que des formes secondaires à une intoxication peuvent avoir une évolution meilleure. On imagine bien que le terme d'aplasie médullaire idiopathique recouvre un domaine encore peu connu où peut-être plusieurs entités sont en réalité contenues, et où des études ultérieures permettront peut-être de distinguer différentes catégories.

(°) le chiffre des plaquettes est néanmoins un peu diminué.

Vu, le Président de Thèse

Professeur B. DREYFUS

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d' imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1. - AKSOY (M.), SECER (F.) : Fetal haemoglobin in acquired aplastic anaemia. - Acta Haematologica, 32, 188, 1964

2. - AKSOY (M.), ERDEM (S.), AKGÜN (T.), OKUR (Ö.) et DINÇOL (K.) : Osmotic fragility studies in three patients with aplastic anemia due to chronic benzene poisoning. - Blut, 13, 85, 1966

3. - BERNARD (J.) : Les aplasies pré-leucémiques. - N.R.F. Hemat., 9, 41, 1969

4. - BESSIS (M.), DREYFUS (B.), BRETON- GORIUS (J.) et SULTAN (C.): Etude au microscope électronique de onze cas d'anémies réfractaires avec enzymopathies multiples. - N.R.F. Hémat., 9, 87, 1969

5. - BOIVIN (P.), GALAND (C.) et DREYFUS (B.) : Activités enzymatiques érythrocytaires au cours des anémies réfractaires. - N.R.F. Hémat., 9, 105, 1969

6. - BOIVIN (P.), GALAND (C.), et AUDOLLENT (M.) : Erythroenzymopathies acquises. 1) Anomalies quantitatives observées dans 100 cas d'hémopathies diverses. - Pathologie Biologie, 18, 175, 1970

7. - BRITTIN (G.M.), STOHLMAN (F.) et YASUKAZY TANAKA : A primary sideroblastic anemia terminating in bone marrow aplasia. - Am. Journal Cl. Path., 50, 467, 1968

8. - CAEN (J.), SULTAN (Y.) et DREYFUS (B.) : Etude des fonctions plaquettaires dans 7 cas d'anémie réfractaire. - N.R.F. Hémat., 9, 123, 1969

9. - CAVIS (A.P.), ARCINUE (E.), CASTILLO (G.B.) et BUENAVENTURA (A.) : Short term evaluation of Stanozolol in acquired idiopathic aplastic anemia. - Acta Medica Philippina, 1, 137, 1965

10. - CHUAT (J. Cl.) : Revue générale. L'immunologie des tumeurs expérimentales provoquées par les virus ADN des mammifères. - Pathologie - Biologie, 15, 687, 1967

11. - DREYFUS (B.), AMIEL (J.L.), BERNARD (J.), DORMONT (J.), JOSSO (F.), NAJEAN (Y.) et SOULIER (J.P.) : Les androgènes sont-ils efficaces dans le traitement des aplasies médullaires ? (Confrontations de l'Hôpital Necker). Presse Médicale, 75, 1809, 1967

12. - DREYFUS (B.): Symposium sur les insuffisances médullaires - Introduction. N.R.F. Hémat., 9, 11, 1969

13. - DREYFUS (B.), VARET (B.) et SULTAN (C.) : Aplasie médullaire avec hypogammaglobulinémie. - N.R.F. Hémat., 9, 33, 1969

14. - DREYFUS (B.), ROCHANT (H.) et SULTAN (C.) : Anémies réfractaires : enzymopathies acquises des cellules souches hématopoïétiques. N.R.F. Hémat., 9, 65, 1969

15. - GARDNER (F.H.) et PRINGLE (J.C.) : Androgens and erythropoïesis. - Arch. Int. Med., 107, 846, 1961

16. - GOGUEL (A.) : Contribution à l'étude des leucémies benzéniques, sur 47 observations, dont 44 cas observés dans la région parisienne entre 1950 et 1965. Thèse, Paris, 1966

17. - GOGUEL (A.), CAVIGNEAUX (A.) et BERNARD (J.) : Les leucémies benzéniques de la région parisienne entre 1950 et 1965 (étude de 50 observations). - N.R.F. Hémat., 7, 465, 1967

18. - LANGE (R.D.), MOLONEY (W.C.) et TOKUSO YAMAWAKI : Leukemia in atomic bomb survivors. I. General observations.Blood, 9, 574, 1954

19. - LE ROY (G.V.) : Hematology of atomic bomb casualties . - Arch. Int. Med., 86, 691, 1950

20. - LEWIS (S.M.) : Red cell abnormalities and haemolysis in aplastic anaemia. - Brit. J. Haemat., 8, 322, 1962

21. - LEWIS (S.M.) : Studies of the erythrocyte in aplastic anaemia and other dyserythropoïetic diseases. - N.R.F. Hemat, 9, 49, 1969

22. - Mac DONALD (R.) et MIBASHAN (R.S.) : Prolonged remission in Fanconi type anemia. - Helvetica Paediatrica Acta, 23, 566, 1968

23. - MARCHAL (G.), DUHAMED (G.) et BILSKI-PASQUIER (G.) : Sur les transformations des aplasies médullaires en leucoses aigües. N.R.F. Hémat., 3, 221, 1963

24. - MULLIN (W.G.) et di PILLO (F.) : Influence of Stanozolol on Hemoglobin levels. New-York State J. Med., 63, 2795, 1963

25. - NAJEAN (Y.), BERNARD (J.), WAINBERGER (M.), DRESCH (C.), BOIRON (M.) et SELIGMANN (M.) : Evolution et pronostic des pancytopénies idiopathiques. Etude de 116 observations. - N.R.F. Hémat., 5, 639, 1965

26. - NAJEAN (Y.), DRESCH (C.), SCHAISON (G.), CHASSIGNEUX (J.), JACQUILLAT (C.) et BERNARD (J.) : Etude de l'effet de l'androgénothérapie au cours des insuffisances médullaires. - Presse Médicale, 74, 2537, 1966

27. - NAJEAN (Y.), SCHAISON (G.), DRESCH (C.) et ARDAILLOU (N.) : Evolution tardive des pancytopénies chroniques traitées avec succès par les androgènes. - N.R.F. Hémat., 9, 23, 1969

28. - OLD (L.J.) et BOYSE (E.A.) : Antigens of tumors and leukemias induced by viruses. Fed. Proc., 24, 1018, 1965

29. - OLMER (J.), CASANOVA (P.), MURATOIRE (R.), CARCASSONE (Y.) et OLMER (R.J.) : Aplasie médullaire par dinitrophénol avec rémission complète suivie de leucémie aigüe. - N.R.F. Hémat., 5, 518, 1965

30. - PAGLIA (D.E.) : Hematopathologic surveys of kangaroo rats (Dipodomys Microps)populating plutonium contaminated regions of the Nevada test site. - Health Physics, 15, 493, 1968

31. - PALEK (J.), BRABEC (V.), MIRCEVOVA (L.), VOLEK (V.) et FRIEDMANN (B.) Red cell carbohydrate metabolism in primary refractory anemias. - Clinica Chimica Acta, 18, 39, 1967

32. - PALEK (J.), BRABEC (V.), VOPATOVA (M.), MICHALEC (T.) et MIRČEVOVÁ (L.) The composition of red cell lipids and the activity of two enzymes of the erythrocyte membrane (ATP ase and acetylcholinesterase) in primary refractory anemias. - Clinica Chimica Acta, 23, 133, 1969

33. - PREHN (R.T.) : Cancer antigens in tumors induced by chemicals. Fed. Proc., 24, 1018, 1965

34. - PREHN (R.T.) : Tumor-specific antigens of putatively nonviral tumors.- Cancer Research, 28, 1326, 1968

35. - QUAGLIANA (J.M.), CARTWRIGHT (G.E.) et WINTROBE (M.M.) : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria following drug-induced aplastic anemia. Ann. Int. Med., 61, 1045, 1964

36. - REYNAFARJE (C.) et FAURA (J.) : Erythrokinetics in the treatment of aplastic anemia with methandrostenolone. - Arch. Int. Med., 120, 654, 1967

37. - SALMON (Ch.), ROCHANT (H.), MANNONI (P.), CARTRON (J.P.), JACQUET (A.) LIBERGE (G.) et DREYFUS (B.) : Etude des modifications des antigènes de groupes sanguins dans 11 cas d' "anémies réfractaires". - N.R.F. Hémat., 9, 113, 1969

38. - SANCHEZ-MEDAL (L.), GOMEZ-LEAL (A.), DUARTE (L.) et GUADELUPE RICO (M
Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. - Blood, 34, 283, 1969

39. - SELIGMANN (M.) : Confrontations thérapeutiques : Insuffisance médullaire chronique. - N.R.F. Hémat., 6, 408, 1966

40. - SHAHIDI (N.T.) et DIAMOND (L.K.) : Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. New Eng. J. Med., 264, 953, 1961

41. - SHAHIDI (N.T.) : Morphological and Biochemical characteristics of erythrocytes in testosterone - induced remission in patients with acquired and constitutional aplastic anemia. - J. Lab. Clin. Med., 62, 294, 1963

42. - SNELL (F.M.), NEEL (J.V.) et ISHIBASHI (K.) : Hematologic studies in Hiroshima and a control city two years after the atomic bombing. - Arch. Int. Med., 84, 569, 1949

43. - STANISLAWSKI-BIRENCWAJG (M.), URIEL (J.) et GRABAR (P.) : Association fo embryonic antigens with experimentally induced hepatic lesions in the rat. - Cancer Research, 27, 1990, 1967

44. - WINTROBE (M.M.) : Clinical Hematology, p. 665-668 - Lea et Febiger Edit., Philadelphie, 1967

45. - WINTROBE (M.M.) : Clinical Hematology. p. 783, Lea et Febiger Edit., Philadelphie, 1967

46. - WINTROBE (M.M.) : Clinical Hematology. p. 793, Lea et Febiger Edit., Philadelphie, 1967

47. - ZITTOUN (R.), BERNADOU (A.), BLANC (C.M.), BILSKI-PASQUIER (G.) et BOUSSER (J.) : La méténolone dans le traitement des insuffisances médullaires. - Presse Médicale, 76, 445, 1968